

## Bibliographic Fields

## Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報(A)

(11)【公開番号】

特開2000-309578(P2000-309578  
A)

(43)【公開日】

平成12年11月7日(2000. 11. 7)

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication 2000 - 309578 (P2000 -  
309578A )

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

2000 November 7 days (2000.11 . 7)

## Public Availability

(43)【公開日】

平成12年11月7日(2000. 11. 7)

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

2000 November 7 days (2000.11 . 7)

## Technical

(54)【発明の名称】

キノキサリン誘導体

(51)【国際特許分類第7版】

C07D241/42

A61P 35/00

A61K 31/498

31/5377

C07D401/04

401/12

405/04

405/12

【FI】

C07D241/42

A61K 31/00 635

31/495 604

31/535 606

C07D401/04

401/12

405/04

405/12

(54) [Title of Invention]

QUINOXALINE DERIVATIVE

(51) [International Patent Classification, 7th Edition]

C07D24 1/4 2

A61P 35/00

A61K 31/498

31/5377

C07D401/04

401/12

405/04

405/12

【FI】

C07D24 1/4 2

A61K 31/00 635

31/495604

31/535606

C07D401/04

401/12

405/04

405/12

## 【請求項の数】

8

## 【出願形態】

OL

## 【全頁数】

32

## 【テーマコード(参考)】

4C0634C086

## 【Fターム(参考)】

4C063 AA01 AA03 BB01 BB08 BB09 CC34  
CC75 CC81 DD12 DD34 EE01 4C086 AA01  
AA03 BC52 GA02 GA07 GA08 GA12 NA14  
ZA01 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZB21  
ZB26 ZB27

## Filing

## 【審査請求】

未請求

## (21)【出願番号】

特願平11-120669

## (22)【出願日】

平成11年4月27日(1999. 4. 27)

## Parties

## Applicants

## (71)【出願人】

## 【識別番号】

000001029

## 【氏名又は名称】

協和醗酵工業株式会社

## 【住所又は居所】

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

## Inventors

## (72)【発明者】

## 【氏名】

神田 裕

## 【住所又は居所】

東京都町田市旭町3丁目6番6号 協和醗酵工  
業株式会社東京研究所内

## [Number of Claims]

8

## [Form of Application]

OL

## [Number of Pages in Document]

32

## [Theme Code (For Reference)]

4 C0634C086

## [F Term (For Reference)]

4 C063 AA01 AA03 BB01 BB08 BB09 CC34 CC75 CC81  
DD12 DD34 EE01 4C086 AA01 AA03 BC 52 GA02 GA07  
GA08 GA12 NA14 ZA01 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89  
ZB21 ZB26 ZB27

## [Request for Examination]

Unrequested

## (21) [Application Number]

Japan Patent Application Hei 11 - 120669

## (22) [Application Date]

1999 April 27 days (1999.4 . 27)

## (71) [Applicant]

## [Identification Number]

000001029

## [Name]

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.

## [Address]

Tokyo Prefecture Chiyoda-ku Otemachi 1-6-1

## (72) [Inventor]

## [Name]

Kanda Yutaka

## [Address]

Inside of Tokyo Prefecture Machida City Asahi-cho 3-Chome  
6-6 Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. Tokyo Research  
Laboratory

(72)【発明者】

【氏名】

林 由紀

【住所又は居所】

長野県諏訪郡下諏訪町西四王4733-7

(72)【発明者】

【氏名】

原 光信

【住所又は居所】

静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵  
工業株式会社医薬総合研究所内

(72)【発明者】

【氏名】

池田 俊一

【住所又は居所】

大阪府堺市高須町1丁目1番53号 協和醗酵  
工業株式会社堺研究所内

## Agents

(74)【代理人】

【識別番号】

100096219

【弁理士】

【氏名又は名称】

今村 正純 (外2名)

## Abstract

(57)【要約】

【解決手段】

式 (I) [A 及び B が一緒になって  
-C(OH)=C(X<sup>1</sup>)-C(Y<sup>1</sup>)=C(OH)-(X<sup>1</sup> 及び Y<sup>1</sup> は水  
素原子、低級アルキルチオ基、低級アルケニル  
チオ基などを示す)を表すときは、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> はア  
ルキル基、アリール基、複素環基などを示し、A  
及び B が一緒になって  
-C(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)-C(X<sup>2</sup>)=C(Y<sup>2</sup>)-C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-(X<sup>2</sup> 及び Y<sup>2</sup>  
は水素原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、  
低級アルケニルアミノ基などを示し、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は

Laboratory

(72) [Inventor]

[Name]

Hayashi Yuki

[Address]

Suwa-cho west four Wang 4733 - 7 under Nagano Prefecture  
Suwa Gun

(72) [Inventor]

[Name]

Field Mitsunobu

[Address]

Inside of Shizuoka Prefecture Sunto-gun Nagaizumi-cho  
Shimotogari 1188 Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.  
pharmaceutical Central Research Laboratory

(72) [Inventor]

[Name]

Ikeda Shun-ichi

[Address]

Inside of Osaka Prefecture Sakai City Takasu-cho 1-1 53  
number Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. Sakai research  
laboratory

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Identification Number]

100096219

[Patent Attorney]

[Name]

Imamura Masazumi (2 others )

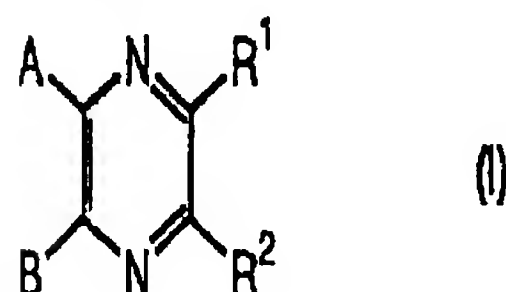
(57) [Abstract]

[Means to Solve the Problems]

quinoxaline derivative or its salt. which is displayed with  
Formula (I) 1) -C (Y<sup>1</sup>)=C (OH) - displaying (Shows X<sup>1</sup> and  
Y<sup>1</sup> hydrogen atom, lower alkyl thio group, lower alkenyl  
thio group etc. ), shows R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> alkyl group, aryl group,  
heterocyclic group etc, A and B becomes simultaneous and  
when -C (R<sup>3</sup> ) (R<sup>4</sup> ) -C (X<sup>2</sup>)=C (Y<sup>2</sup> ) -C (R<sup>5</sup> ) (R<sup>6</sup> ) -  
displaying (Shows X<sup>2</sup> and Y<sup>2</sup> hydrogen atom, amino group,  
lower alkyl amino group, lower alkenyl amino group etc  
and; R<sup>3</sup> and the R<sup>4</sup> show lower alkoxy group, or or both

低級アルコキシ基を示すか、又は両者が一緒になって酸素原子を示し;  $R^5$  及び  $R^6$  は低級アルコキシ基を示すか、又は両者が一緒になって酸素原子を示す)を表すときは、 $R^1$  及び  $R^2$  は水素原子、アルキル基、複素環基、アリール基などを示す]で表されるキノキサリン誘導体又はその塩。

【化 1】



【効果】

腫瘍細胞に対する増殖抑制活性を有し、抗腫瘍剤などの医薬の有効成分として有用である。

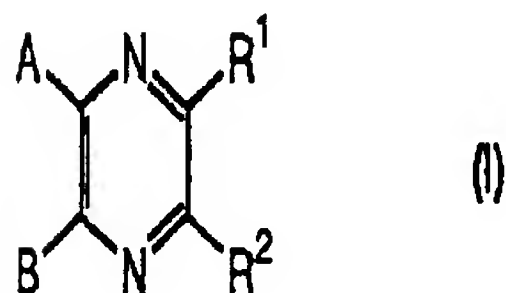
Claims

【特許請求の範囲】

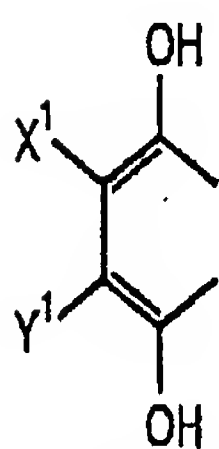
【請求項 1】

下記の式(I):

【化 1】



[式中、A 及び B が一緒になって]



【化 2】

(式中、 $X^1$  及び  $Y^1$  はそれぞれ独立に水素原子、置換若しくは非置換の低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルチオ基、置換若しくは非置換のアリールチオ基、置換若しくは非置換のアラルキルチオ基、又は置換若しくは非置換の複素環チオ基を示す)を表すとき

becomes simultaneous and the oxygen atom is shown and;  $R^5$  and  $R^6$  show lower alkoxy group, or or the both becomes simultaneous and shows oxygen atom. ), shows  $R^1$  and the  $R^2$  hydrogen atom, alkyl group, heterocyclic group, aryl group etc>

[Chemical Formula 1]

[Effect(s)]

It possesses growth inhibition activity for tumor cell, it is useful as the active ingredient of antitumor drug or other pharmaceutical.

[Claim(s)]

[Claim 1]

Below-mentioned Formula (I):

[Chemical Formula 1]

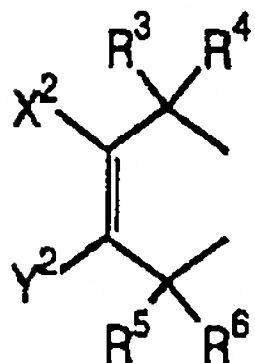
[Chemical Formula 2]

When displaying (In Formula,  $X^1$  and  $Y^1$  show hydrogen atom, substituted or unsubstituted lower alkyl thio group, substituted or unsubstituted lower alkenyl thio group, substituted or unsubstituted aryl thio group, substituted or unsubstituted aralkyl thio group, or substituted or unsubstituted heterocycle thio group irrespective



は、 $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立にアルキル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換の複素環基、又は置換若しくは非置換のアリールオキシアルキル基を示し(ただし、 $R^1$  及び  $R^2$  がアルキル基、置換若しくは非置換のアリール基、又は非置換の複素環基を示すときは  $X^1$  及び  $Y^1$  が同時に水素原子であることはない); A 及び B が一緒になって

【化 3】



(式中、 $X^2$  及び  $Y^2$  はそれぞれ独立に水素原子、アミノ基、置換若しくは非置換のモノ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換のジ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルアミノ基、置換若しくは非置換のアラルキルアミノ基、置換若しくは非置換のアリールアミノ基、置換若しくは非置換の複素環アミノ基、置換若しくは非置換の複素環アルキルアミノ基、置換若しくは非置換の低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルチオ基、置換若しくは非置換のアリールチオ基、置換若しくは非置換のアラルキルチオ基、置換若しくは非置換の複素環チオ基、又は置換若しくは非置換の脂環式複素環基を示し; $R^3$  及び  $R^4$  はそれぞれ独立に低級アルコキシ基を示すか、又は両者が一緒になって酸素原子を示し; $R^5$  及び  $R^6$  はそれぞれ独立に低級アルコキシ基を示すか、又は両者が一緒になって酸素原子を示す)を表すときは、 $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、置換若しくは非置換の複素環基、置換若しくは非置換のアリール基、ハロゲン化アルキル基、又は置換若しくは非置換のアリールオキシアルキル基を示すか、あるいは  $R^1$  及び  $R^2$  が一緒になって  $-(CH_2)_n-$  (式中、 $n$  は 2 から 6 までの整数を表す)を示す(ただし、 $R^1$  及び  $R^2$  が同時に水素原子を示すことはない)。

ただし、 $R^1$  及び  $R^2$  がそれぞれ独立にアルキル基であり、 $R^3$  及び  $R^4$  が一緒になって酸素原子を示し、かつ  $R^5$  及び  $R^6$  が一緒になって酸素原子を示す場合には、 $X^2$  及び  $Y^2$  のいずれか一方は、置換若しくは非置換の低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルチオ基、置換若しくは非置換のアリールチオ基、置換若しくは非置換のアラルキルチオ基、又は置換若しくは非置換の複素環チオ基を示し、 $R^1$  及

independence. ),  $R^1$  and  $R^2$  show alkyl group, substituted or unsubstituted aryl group, substituted or unsubstituted heterocyclic group, or substituted or unsubstituted aryloxy alkyl group in respective independence, (However, when  $R^1$  and  $R^2$  show alkyl group, substituted or unsubstituted aryl group, or unsubstituted heterocyclic group, there are not times when  $X^1$  and  $Y^1$  are hydrogen atom simultaneously. ); A and B simultaneous becoming

[Chemical Formula 3]

When displaying (In Formula,  $X^2$  and  $Y^2$  show hydrogen atom, amino group, substituted or unsubstituted mono lower alkyl amino group, substituted or unsubstituted di lower alkyl amino group, substituted or unsubstituted lower alkenyl amino group, substituted or unsubstituted aralkyl amino group, substituted or unsubstituted aryl amino group, substituted or unsubstituted heterocycle amino group, substituted or unsubstituted heterocycle alkyl amino group, substituted or unsubstituted lower alkyl thio group, substituted or unsubstituted lower alkenyl thio group, substituted or unsubstituted aryl thio group, substituted or unsubstituted aralkyl thio group, substituted or unsubstituted heterocycle thio group, or substituted or unsubstituted alicyclic heterocyclic group irrespective independence and;  $R^3$  and  $R^4$  show the lower alkoxy group in respective independence, or or both become simultaneous and oxygen atom is shown and;  $R^5$  and  $R^6$  show lower alkoxy group in respective independence, or or both become simultaneous and shows oxygen atom. ),  $R^1$  and  $R^2$  show hydrogen atom, alkyl group, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted aryl group, haloalkyl group, or substituted or unsubstituted aryloxy alkyl group in respective independence, or or  $R^1$  and  $R^2$  become simultaneous and  $-(CH_2)_n-$  show (In Formula,  $n$  displays integer up to 6 from 2. ) (However, there are not times when  $R^1$  and  $R^2$  show the hydrogen atom simultaneously. ).

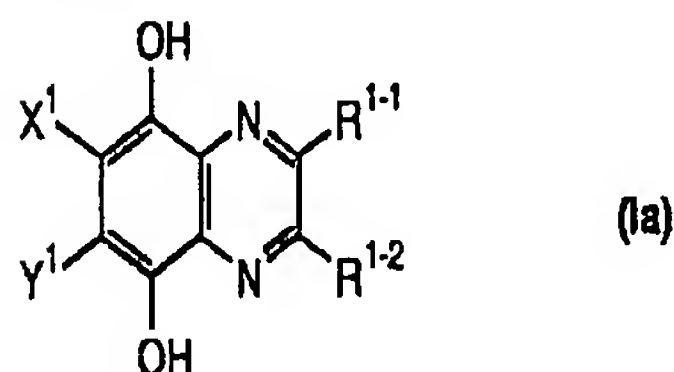
However,  $R^1$  and  $R^2$  in respective independence with alkyl group,  $R^3$  and  $R^4$  becoming simultaneous, when shows oxygen atom, at same time  $R^5$  and  $R^6$  becoming simultaneous, it shows oxygen atom, as for any one of  $X^2$  and  $Y^2$ , substituted or unsubstituted lower alkyl thio group, substituted or unsubstituted lower alkenyl thio group, substituted or unsubstituted aryl thio group, substituted or unsubstituted aralkyl thio group, or substituted or unsubstituted heterocycle thio group showing,  $R^1$  and  $R^2$  are

び  $R^2$  がそれぞれ独立にフェニル基、トリル基、若しくはピリジル基であるか、又は両者が一緒になって  $-(CH_2)_4-$  を示し、 $R^3$  及び  $R^4$  が一緒になって酸素原子を示し、かつ  $R^5$  及び  $R^6$  が一緒になって酸素原子を示す場合には、 $X^2$  及び  $Y^2$  のいずれか一方は、置換モノ低級アルキルアミノ基、置換ジ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルアミノ基、置換若しくは非置換のアラルキルアミノ基、置換若しくは非置換のアリールアミノ基、置換若しくは非置換の複素環アミノ基、置換若しくは非置換の複素環アルキルアミノ基、置換若しくは非置換の低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルチオ基、置換若しくは非置換のアリールチオ基、置換若しくは非置換の複素環チオ基、又は置換若しくは非置換の脂環式複素環基を示す]で表されるキノキサリン誘導体又はその塩。

## 【請求項 2】

下記の式(Ia):

## 【化 4】



(式中、 $X^1$  及び  $Y^1$  はそれぞれ独立に水素原子、置換若しくは非置換の低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルチオ基、置換若しくは非置換のアリールチオ基、置換若しくは非置換のアラルキルチオ基、又は置換若しくは非置換の複素環チオ基を示し、 $R^{1-1}$  及び  $R^{1-2}$  はそれぞれ独立にアルキル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換の複素環基、又は置換若しくは非置換のアリールオキシアルキル基を示す。ただし、 $R^{1-1}$  及び  $R^{1-2}$  がアルキル基、置換若しくは非置換のアリール基、又は非置換の複素環基を示すときは  $X^1$  及び  $Y^1$  が同時に水素原子であることはない)で表されるキノキサリン誘導体又はその塩。

## 【請求項 3】

下記の式(Ib):

## 【化 5】

phenyl group, tolyl group, or pyridyl group in respective independence, or or both becomes simultaneous and when  $-(CH_2)_4-$  is shown,  $R^3$  and  $R^4$  become simultaneous and show oxygen atom, at same time  $R^5$  and  $R^6$  becoming simultaneous, show oxygen atom, as for any one of  $X^2$  and the  $Y^2$ , Substitution mono lower alkyl amino group, substitution di lower alkyl amino group, substituted or unsubstituted lower alkenyl amino group, substituted or unsubstituted aralkyl amino group, substituted or unsubstituted aryl amino group, substituted or unsubstituted heterocycle amino group, substituted or unsubstituted heterocycle alkyl amino group, substituted or unsubstituted lower alkyl thio group, substituted or unsubstituted lower alkenyl thio group, substituted or unsubstituted aryl thio group, substituted or unsubstituted heterocycle thio group, or substituted or unsubstituted alicyclic heterocyclic group is shown ] with quinoxaline derivative or its salt, which is displayed

## [Claim 2]

Below-mentioned formula (Ia):

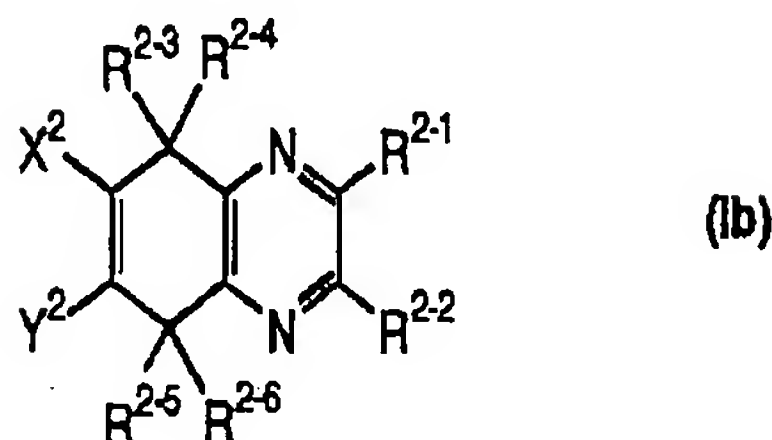
## [Chemical Formula 4]

quinoxaline derivative or its salt, which is displayed with (In Formula,  $X^1$  and  $Y^1$  show hydrogen atom, substituted or unsubstituted lower alkyl thio group, substituted or unsubstituted lower alkenyl thio group, substituted or unsubstituted aryl thio group, substituted or unsubstituted aralkyl thio group, or substituted or unsubstituted heterocycle thio group in respective independence and;  $R^{1-1}$  and  $R^{1-2}$  show the alkyl group, substituted or unsubstituted aryl group, substituted or unsubstituted heterocyclic group, or substituted or unsubstituted aryloxy alkyl group in respective independence. However, when  $R^{1-1}$  and  $R^{1-2}$  show alkyl group, substituted or unsubstituted aryl group, or unsubstituted heterocyclic group, there are not times when  $X^1$  and  $Y^1$  are hydrogen atom simultaneously. )

## [Claim 3]

Below-mentioned Formula (Ib):

## [Chemical Formula 5]



[式中、 $X^2$  及び  $Y^2$  はそれぞれ独立に水素原子、アミノ基、置換若しくは非置換のモノ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換のジ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルアミノ基、置換若しくは非置換のアラルキルアミノ基、置換若しくは非置換のアリールアミノ基、置換若しくは非置換の複素環アミノ基、置換若しくは非置換の複素環アルキルアミノ基、置換若しくは非置換の低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルチオ基、置換若しくは非置換のアリールチオ基、置換若しくは非置換のアラルキルチオ基、置換若しくは非置換の複素環チオ基、又は置換若しくは非置換の脂環式複素環基を示し、 $R^{2-1}$  及び  $R^{2-2}$  はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、置換若しくは非置換の複素環基、置換若しくは非置換のアリール基、ハロゲン化アルキル基、又は置換若しくは非置換のアリールオキシアルキル基を示すか、あるいは  $R^{2-1}$  及び  $R^{2-2}$  が一緒になって  $-(CH_2)_n$  (式中、 $n$  は 2 から 6 までの整数を表す) を示し(ただし、 $R^{2-1}$  及び  $R^{2-2}$  が同時に水素原子を示すことはない);  $R^{2-3}$  及び  $R^{2-4}$  はそれぞれ独立に低級アルコキシ基を示すか、又は両者が一緒になって酸素原子を示し、 $R^{2-5}$  及び  $R^{2-6}$  はそれぞれ独立に低級アルコキシ基を示すか、又は両者が一緒になって酸素原子を示す。ただし、 $R^{2-1}$  及び  $R^{2-2}$  がそれぞれ独立にアルキル基であり、 $R^{2-3}$  及び  $R^{2-4}$  が一緒になって酸素原子を示し、かつ  $R^{2-5}$  及び  $R^{2-6}$  が一緒になって酸素原子を示す場合には、 $X^2$  及び  $Y^2$  のいずれか一方は、置換若しくは非置換の低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルチオ基、置換若しくは非置換のアリールチオ基、置換若しくは非置換のアラルキルチオ基、又は置換若しくは非置換の複素環チオ基を示し、 $R^{2-1}$  及び  $R^{2-2}$  がそれぞれ独立にフェニル基、トリル基、若しくはピリジル基であるか、又は両者が一緒になって  $-(CH_2)_4$  を示し、 $R^{2-3}$  及び  $R^{2-4}$  が一緒になって酸素原子を示し、かつ  $R^{2-5}$  及び  $R^{2-6}$  が一緒になって酸素原子を示す場合には、 $X^2$  及び  $Y^2$  のいずれか一方は、置換モノ低級アルキルアミノ基、置換ジ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルアミノ基、置換若しくは非置換のアラ

$^2$  and  $Y^2$  show hydrogen atom, amino group, substituted or unsubstituted mono lower alkyl amino group, substituted or unsubstituted di lower alkyl amino group, substituted or unsubstituted lower alkenyl amino group, substituted or unsubstituted aralkyl amino group, substituted or unsubstituted aryl amino group, substituted or unsubstituted heterocycle amino group, substituted or unsubstituted heterocycle alkyl amino group, substituted or unsubstituted lower alkyl thio group, substituted or unsubstituted lower alkenyl thio group, substituted or unsubstituted aryl thio group, substituted or unsubstituted aralkyl thio group, substituted or unsubstituted heterocycle thio group, or substituted or unsubstituted alicyclic heterocyclic group irrespective independence and;  $R^{2-1}$  and  $R^{2-2}$  show the hydrogen atom, alkyl group, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted aryl group, haloalkyl group, or substituted or unsubstituted aryloxy alkyl group in respective independence, or or the  $R^{2-1}$  and  $R^{2-2}$  become simultaneous and  $-(CH_2)_n$  show (In Formula,  $n$  displays integer up to 6 from 2.)(However, there are not times when  $R^{2-1}$  and  $R^{2-2}$  show the hydrogen atom simultaneously. );  $R^{2-3}$  and  $R^{2-4}$  show lower alkoxy group in respective independence, or or both becomes simultaneous and oxygen atom is shown and; the  $R^{2-5}$  and  $R^{2-6}$  show lower alkoxy group in respective independence, or or both becomes simultaneous and shows oxygen atom. However,  $R^{2-1}$  and  $R^{2-2}$  in respective independence with alkyl group,  $R^{2-3}$  and  $R^{2-4}$  becoming simultaneous, when shows oxygen atom, at same time  $R^{2-5}$  and  $R^{2-6}$  becoming simultaneous, it shows oxygen atom, as for any one of  $X^2$  and  $Y^2$ , substituted or unsubstituted lower alkyl thio group, substituted or unsubstituted lower alkenyl thio group, substituted or unsubstituted aryl thio group, substituted or unsubstituted aralkyl thio group, or substituted or unsubstituted heterocycle thio group showing,  $R^{2-1}$  and  $R^{2-2}$  are phenyl group, tolyl group, or pyridyl group in respective independence, or or both becomes simultaneous and when  $-(CH_2)_4$  is shown,  $R^{2-3}$  and  $R^{2-4}$  become simultaneous and show oxygen atom, at same time  $R^{2-5}$  and  $R^{2-6}$  becoming simultaneous, show oxygen atom, as for any one of  $X^2$  and the  $Y^2$ , Substitution mono lower alkyl amino group, substitution di lower alkyl amino group, substituted or unsubstituted lower alkenyl amino group, substituted or unsubstituted aralkyl amino group, substituted or



ルキルアミノ基、置換若しくは非置換のアリールアミノ基、置換若しくは非置換の複素環アミノ基、置換若しくは非置換の複素環アルキルアミノ基、置換若しくは非置換の低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルチオ基、置換若しくは非置換のアリールチオ基、置換若しくは非置換の複素環チオ基、又は置換若しくは非置換の脂環式複素環基を示す]

で表されるキノキサリン誘導体又はその塩。

【請求項 4】

$X^2$  が置換若しくは非置換のモノ低級アルキルアミノ基、又は置換若しくは非置換のジ低級アルキルアミノ基であり、 $Y^2$  が水素原子であり、 $R^2-1$  及び  $R^2-2$  がそれぞれ独立に置換若しくは非置換のアリール基、又は置換若しくは非置換のアリールオキシアルキル基であり、 $R^2-3$  及び  $R^2-4$  が一緒になって酸素原子を示し、 $R^2-5$  及び  $R^2-6$  が一緒になって酸素原子を示す請求項 3 に記載のキノキサリン誘導体又はその塩。

【請求項 5】

$X^2$  がジ低級アルキルアミノ基若しくはモルホリノ基で置換されたモノ低級アルキルアミノ基、又はジ低級アルキルアミノ基若しくはモルホリノ基で置換されたジ低級アルキルアミノ基であり、 $Y^2$  が水素原子であり、 $R^2-1$  及び  $R^2-2$  が共に置換アリール基、又は置換フェノキシアルキル基であり、 $R^2-3$  及び  $R^2-4$  が一緒になって酸素原子を示し、 $R^2-5$  及び  $R^2-6$  が一緒になって酸素原子を示す請求項 3 に記載のキノキサリン誘導体又はその塩。

【請求項 6】

$X^2$  がジ低級アルキルアミノ基若しくはモルホリノ基で置換されたエチルアミノ基、又はジ低級アルキルアミノ基若しくはモルホリノ基で置換されたエチルメチルアミノ基であり、 $Y^2$  が水素原子であり、 $R^2-1$  及び  $R^2-2$  が共にハロゲン化アリール基、又はベンジル基若しくはベンジロキシ基で置換されたフェノキシアルキル基であり、 $R^2-3$  及び  $R^2-4$  が一緒になって酸素原子を示し、 $R^2-5$  及び  $R^2-6$  が一緒になって酸素原子を示す請求項 3 に記載のキノキサリン誘導体又はその塩。

【請求項 7】

請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載のキノキサリン誘導体及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。

unsubstituted aryl amino group、substituted or unsubstituted heterocycle amino group、substituted or unsubstituted heterocycle alkyl amino group、substituted or unsubstituted lower alkyl thio group、substituted or unsubstituted lower alkenyl thio group、substituted or unsubstituted aryl thio group、substituted or unsubstituted heterocycle thio group、or substituted or unsubstituted alicyclic heterocyclic group is shown>

So quinoxaline derivative or its salt. which is displayed

[Claim 4]

$X^2$  with substituted or unsubstituted mono lower alkyl amino group、or substituted or unsubstituted di lower alkyl amino group,  $Y^2$  being hydrogen atom, the  $R^2-1$  and  $R^2-2$  in respective independence with substituted or unsubstituted aryl group、or substituted or unsubstituted aryloxy alkyl group,  $R^2-3$  and  $R^2-4$  becoming simultaneous, the oxygen atom is shown, quinoxaline derivative or its salt. which is stated in Claim 3 where  $R^2-5$  and  $R^2-6$  become simultaneous and show oxygen atom

[Claim 5]

With mono lower alkyl amino group、where  $X^2$  is substituted with di lower alkyl amino group or the morpholino group or di lower alkyl amino group which is substituted with di lower alkyl amino group or morpholino group,  $Y^2$  being hydrogen atom,  $R^2-1$  and  $R^2-2$  together with the substituted aryl group、or substitution phenoxy alkyl group,  $R^2-3$  and  $R^2-4$  becoming simultaneous, oxygen atom showing,  $R^2-5$  and  $R^2-6$  becoming simultaneous, quinoxaline derivative or its salt. which is stated in Claim 3 which shows oxygen atom

[Claim 6]

With ethylamino group、where  $X^2$  is substituted with di lower alkyl amino group or the morpholino group or ethyl methylamino group which is substituted with di lower alkyl amino group or morpholino group,  $Y^2$  being hydrogen atom, with phenoxy alkyl group where  $R^2-1$  and the  $R^2-2$  together are substituted with halogenated aryl group、or benzyl group or the benzyloxy group,  $R^2-3$  and  $R^2-4$  becoming simultaneous, oxygen atom showing,  $R^2-5$  and  $R^2-6$  becoming simultaneous, quinoxaline derivative or its salt. which is stated in Claim 3 which shows oxygen atom

[Claim 7]

pharmaceutical. which includes substance which in quinoxaline derivative and pharmacological which are stated in any one claim of Claims 1 through 6 is chosen from acceptable its salt、and those hydrate and group which consists of those solvent affinitive substance as the active ingredient

## 【請求項 8】

請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載のキノキサリン誘導体及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を含む抗腫瘍剤。

## Specification

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は腫瘍細胞に対する増殖抑制活性を示し、抗腫瘍剤などの医薬の有効成分として有用なキノキサリン誘導体に関するものである。

## 【0002】

## 【従来の技術】

本発明に関連するキノキサリン誘導体として、6-ブロモ-7-メトキシ-5,8-キノキサリンジオン、2,3-ビス(アセトキシメチル)-6-メトキシ-5,8-キノキサリンジオン等が知られているが、これらの化合物は L1210 白血病細胞に対し抗腫瘍効果を示さないと報告されている[Eur. J. Med. Chem., 16, 545 (1981)]。

また、2,3-ジメチル-5,8-キノキサリンジオン類が知られているがその抗腫瘍活性については報告されていない[J. Org. Chem., 32, 54 (1967)]。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】本発明の課題は、抗腫瘍剤などの医薬の有効成分として有用な新規化合物を提供することにある。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、下記の式で表される新規なキノキサリン誘導体又はその塩が腫瘍細胞増殖抑制活性を有しており、抗腫瘍剤などの医薬の有効成分として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

## 【0004】

すなわち本発明は、下記の式(I):

## 【化 6】

ingredient

## [Claim 8]

antitumor drug. which includes substance which in quinoxaline derivative and pharmacological which are stated in any one claim of Claims 1 through 6 is chosen from acceptable its salt, and those hydrate and group which consists of those solvent affinitive substance

## [Description of the Invention]

## [0001]

## [Technological Field of Invention]

this invention shows growth inhibition activity for tumor cell, it is something regarding useful quinoxaline derivative as active ingredient of antitumor drug or other pharmaceutical.

## [0002]

## [Prior Art]

6-bromo-7-methoxy-5,8-quinoxaline dion, 2, 3-bis (acetoxy methyl) - 6-methoxy-5,8-quinoxaline dion etc are known as quinoxaline derivative which it is related to this invention,, but these compound are reported that antineoplastic effect is not shown vis-a-vis L1210 leukemia cell.

In addition, 2 and 3 -dimethyl-5,8-quinoxaline dion type is known, but concerning antineoplastic activity it is not reported, .

## [0003]

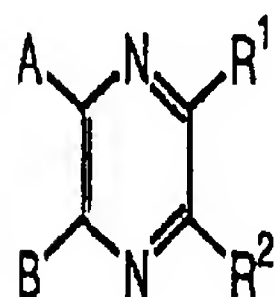
problem of [means in order to solve Problems That Invention Seeks to Solve and problem ] this invention is to offer useful novel compound as active ingredient of the antitumor drug or other pharmaceutical.

As for these inventors in order that above-mentioned problem is solved, as for result which diligent effort is done, novel quinoxaline derivative or its salt which is displayed with below-mentioned formula has had tumor cell proliferation inhibition activity, it is useful as active ingredient of antitumor drug or other pharmaceutical, you discovered densely, this invention reached to completion.

## [0004]

Namely as for this invention, below-mentioned Formula (I):

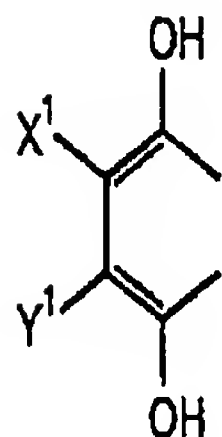
## [Chemical Formula 6]



(I)

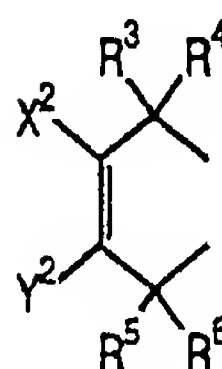
[式中、A 及び B が一緒になって]

【化 7】



(式中、X<sup>1</sup> 及び Y<sup>1</sup> はそれぞれ独立に水素原子、置換若しくは非置換の低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルチオ基、置換若しくは非置換のアリールチオ基、置換若しくは非置換のアラルキルチオ基、又は置換若しくは非置換の複素環チオ基を示す)を表すときは、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> はそれぞれ独立にアルキル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換の複素環基、又は置換若しくは非置換のアリールオキシアルキル基を示す(ただし、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> がアルキル基、置換若しくは非置換のアリール基、又は非置換の複素環基を示すときは X<sup>1</sup> 及び Y<sup>1</sup> が同時に水素原子であることはない); A 及び B が一緒になって

【化 8】



(式中、X<sup>2</sup> 及び Y<sup>2</sup> はそれぞれ独立に水素原子、アミノ基、置換若しくは非置換のモノ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換のジ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルアミノ基、置換若しくは非置換のアラルキルアミノ基、置換若しくは非置換のアリールアミノ基、置換若しくは非置換の複素環アミノ基、置換若しくは非置換の複素環アルキルアミノ基、置換若しくは非置換の低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルチオ基、置換若しくは非置換のアリールチオ基、置換若しくは非置換のアラルキルチオ基、置換若しくは非

[Chemical Formula 7]

When displaying (In Formula, X<sup>1</sup> and Y<sup>1</sup> show hydrogen atom, substituted or unsubstituted lower alkyl thio group, substituted or unsubstituted lower alkenyl thio group, substituted or unsubstituted aryl thio group, substituted or unsubstituted aralkyl thio group, or substituted or unsubstituted heterocycle thio group irrespective independence. ), R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> show alkyl group, substituted or unsubstituted aryl group, substituted or unsubstituted heterocyclic group, or substituted or unsubstituted aryloxy alkyl group in respective independence, (However, when R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> show alkyl group, substituted or unsubstituted aryl group, or unsubstituted heterocyclic group, there are not times when X<sup>1</sup> and Y<sup>1</sup> are hydrogen atom simultaneously. ); A and B simultaneous becoming

[Chemical Formula 8]

When displaying (In Formula, X<sup>2</sup> and Y<sup>2</sup> show hydrogen atom, amino group, substituted or unsubstituted mono lower alkyl amino group, substituted or unsubstituted di lower alkyl amino group, substituted or unsubstituted lower alkenyl amino group, substituted or unsubstituted aralkyl amino group, substituted or unsubstituted aryl amino group, substituted or unsubstituted heterocycle amino group, substituted or unsubstituted heterocycle alkyl amino group, substituted or unsubstituted lower alkyl thio group, substituted or unsubstituted lower alkenyl thio group, substituted or unsubstituted aryl thio group, substituted or unsubstituted aralkyl thio group, substituted or unsubstituted

置換の複素環チオ基、又は置換若しくは非置換の脂環式複素環基を示し、 $R^3$  及び  $R^4$  はそれぞれ独立に低級アルコキシ基を示すか、又は両者が一緒になって酸素原子を示し、 $R^5$  及び  $R^6$  はそれぞれ独立に低級アルコキシ基を示すか、又は両者が一緒になって酸素原子を示す)を表すときは、 $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、置換若しくは非置換の複素環基、置換若しくは非置換のアリール基、ハロゲン化アルキル基、又は置換若しくは非置換のアリーロキシアルキル基を示すか、あるいは  $R^1$  及び  $R^2$  が一緒になって  $-(CH_2)_n$ -(式中、 $n$  は 2 から 6 までの整数を表す)を示す(ただし、 $R^1$  及び  $R^2$  が同時に水素原子を示すことはない)。

ただし、 $R^1$  及び  $R^2$  がそれぞれ独立にアルキル基であり、 $R^3$  及び  $R^4$  が一緒になって酸素原子を示し、かつ  $R^5$  及び  $R^6$  が一緒になって酸素原子を示す場合には、 $X^2$  及び  $Y^2$  のいずれか一方は、置換若しくは非置換の低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルチオ基、置換若しくは非置換のアリールチオ基、置換若しくは非置換のアラルキルチオ基、又は置換若しくは非置換の複素環チオ基を示し、 $R^1$  及び  $R^2$  がそれぞれ独立にフェニル基、トリル基、若しくはピリジル基であるか、又は両者が一緒になって  $-(CH_2)_4$ -を示し、 $R^3$  及び  $R^4$  が一緒になって酸素原子を示し、かつ  $R^5$  及び  $R^6$  が一緒になって酸素原子を示す場合には、 $X^2$  及び  $Y^2$  のいずれか一方は、置換モノ低級アルキルアミノ基、置換ジ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルアミノ基、置換若しくは非置換のアラルキルアミノ基、置換若しくは非置換のアリールアミノ基、置換若しくは非置換の複素環アミノ基、置換若しくは非置換の複素環アルキルアミノ基、置換若しくは非置換の低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルチオ基、置換若しくは非置換のアリールチオ基、置換若しくは非置換の複素環チオ基、又は置換若しくは非置換の脂環式複素環基を示す]で表されるキノキサリン誘導体又はその塩を提供するものである。

[0005]

また、本発明により、上記の式(I)に包含される下記の式(Ia):

[化 9]

heterocycle thio group、 or substituted or unsubstituted alicyclic heterocyclic group irrespective independence and;  $R^3$  and  $R^4$  show the lower alkoxy group in respective independence, or or both become simultaneous and oxygen atom is shown and;  $R^5$  and  $R^6$  show lower alkoxy group in respective independence, or or both become simultaneous and shows oxygen atom. ),  $R^1$  and  $R^2$  show hydrogen atom、 alkyl group、 substituted or unsubstituted heterocyclic group、 substituted or unsubstituted aryl group、 haloalkyl group、 or substituted or unsubstituted aryloxy alkyl group in respective independence, or or  $R^1$  and  $R^2$  become simultaneous and -  $(CH_2)_{<sub>n</sub>}$  show (In Formula,  $n$  displays integer up to 6 from 2. ) (However, there are not times when  $R^1$  and  $R^2$  show the hydrogen atom simultaneously. ).

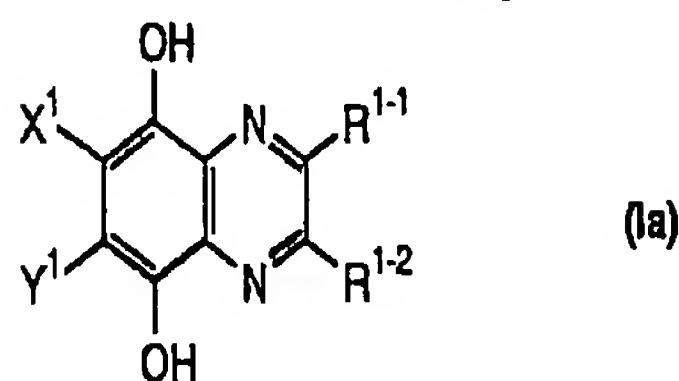
However,  $R^1$  and  $R^2$  in respective independence with alkyl group ,  $R^3$  and  $R^4$  becoming simultaneous, when shows oxygen atom, at same time  $R^5$  and  $R^6$  become simultaneous, it shows oxygen atom, as for any one of  $X^2$  and  $Y^2$ , substituted or unsubstituted lower alkyl thio group、 substituted or unsubstituted lower alkenyl thio group、 substituted or unsubstituted aryl thio group、 substituted or unsubstituted aralkyl thio group、 or substituted or unsubstituted heterocycle thio group showing,  $R^1$  and  $R^2$  are phenyl group、 tolyl group、 or pyridyl group in respective independence, or or both become simultaneous and when -  $(CH_2)_{<sub>4</sub>}$ - is shown,  $R^3$  and  $R^4$  become simultaneous and show oxygen atom, at same time  $R^5$  and  $R^6$  become simultaneous, show oxygen atom, as for any one of  $X^2$  and the  $Y^2$ , Substitution mono lower alkyl amino group、 substitution di lower alkyl amino group、 substituted or unsubstituted lower alkenyl amino group、 substituted or unsubstituted aralkyl amino group、 substituted or unsubstituted aryl amino group、 substituted or unsubstituted heterocycle amino group、 substituted or unsubstituted heterocycle alkyl amino group、 substituted or unsubstituted lower alkyl thio group、 substituted or unsubstituted lower alkenyl thio group、 substituted or unsubstituted aryl thio group、 substituted or unsubstituted heterocycle thio group、 or substituted or unsubstituted alicyclic heterocyclic group is shown ] with something which offers quinoxaline derivative or its salt which is displayed.

[0005]

In addition, below-mentioned formula which is included in the above-mentioned Formula (I) by this invention , (Ia):

[Chemical Formula 9]



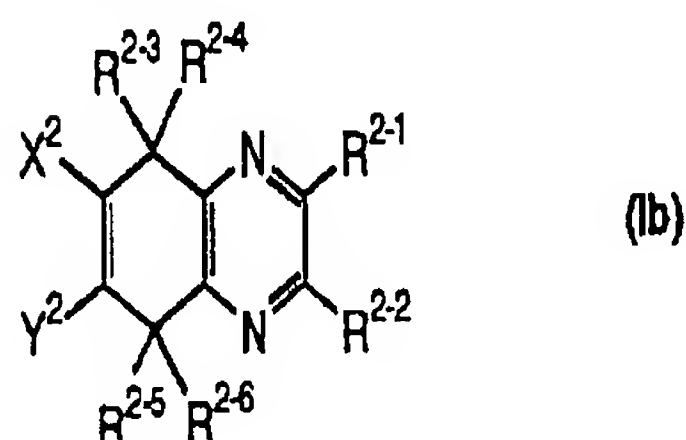


(式中、 $X^1$  及び  $Y^1$  はそれぞれ独立に水素原子、置換若しくは非置換の低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルチオ基、置換若しくは非置換のアリールチオ基、置換若しくは非置換のアラルキルチオ基、又は置換若しくは非置換の複素環チオ基を示し; $R^{1-1}$  及び  $R^{1-2}$  はそれぞれ独立にアルキル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換の複素環基、又は置換若しくは非置換のアリールオキシアルキル基を示す。ただし、 $R^{1-1}$  及び  $R^{1-2}$  がアルキル基、置換若しくは非置換のアリール基、又は置換若しくは非置換の複素環基を示すときは  $X^1$  及び  $Y^1$  が同時に水素原子を示すことはない)で表されるキノキサリン誘導体又はその塩;及び

[0006]

上記の式(I)に包含される下記式(Ib):

【化 10】



[式中、 $X^2$  及び  $Y^2$  はそれぞれ独立に水素原子、アミノ基、置換若しくは非置換のモノ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換のジ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルアミノ基、置換若しくは非置換のアラルキルアミノ基、置換若しくは非置換のアリールアミノ基、置換若しくは非置換の複素環アミノ基、置換若しくは非置換の複素環アルキルアミノ基、置換若しくは非置換の低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルチオ基、置換若しくは非置換のアリールチオ基、置換若しくは非置換のアラルキルチオ基、置換若しくは非置換の複素環チオ基、又は置換若しくは非置換の脂環式複素環基を示し; $R^{2-1}$  及び  $R^{2-2}$  はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、置換若しくは非置換の複素環基、置換若しくは非置換のアリール基、ハロゲン化アルキル基、又は置換

quinoxaline derivative or its salt; which is displayed with (In Formula,  $X^1$  and  $Y^1$  show hydrogen atom、substituted or unsubstituted lower alkyl thio group、substituted or unsubstituted lower alkenyl thio group、substituted or unsubstituted aryl thio group、substituted or unsubstituted aralkyl thio group、or substituted or unsubstituted heterocycle thio group irrespective independence and;  $R^{1-1}$  and  $R^{1-2}$  show the alkyl group、substituted or unsubstituted aryl group、substituted or unsubstituted heterocyclic group、or substituted or unsubstituted aryloxy alkyl group in respective independence. However, when  $R^{1-1}$  and  $R^{1-2}$  show alkyl group、substituted or unsubstituted aryl group、or unsubstituted heterocyclic group, there are not times when  $X^1$  and  $Y^1$  show hydrogen atom simultaneously. ) and

[0006]

Below-mentioned Formula which is included in above-mentioned Formula (I) (Ib):

[Chemical Formula 10]

$^2$  and  $Y^2$  show hydrogen atom、amino group、substituted or unsubstituted mono lower alkyl amino group、substituted or unsubstituted di lower alkyl amino group、substituted or unsubstituted lower alkenyl amino group、substituted or unsubstituted aralkyl amino group、substituted or unsubstituted aryl amino group、substituted or unsubstituted heterocycle amino group、substituted or unsubstituted heterocycle alkyl amino group、substituted or unsubstituted lower alkyl thio group、substituted or unsubstituted lower alkenyl thio group、substituted or unsubstituted aryl thio group、substituted or unsubstituted aralkyl thio group、substituted or unsubstituted heterocycle thio group、or substituted or unsubstituted alicyclic heterocyclic group irrespective independence and;  $R^{2-1}$  and  $R^{2-2}$  show the hydrogen atom、alkyl group、substituted or unsubstituted heterocyclic group、substituted or unsubstituted aryl group、haloalkyl group、or substituted or unsubstituted aryloxy



若しくは非置換のアリールオキシアルキル基を示すか、あるいは  $R^2-1$  及び  $R^2-2$  が一緒になって  $-(CH_2)_n$  (式中、 $n$  は 2 から 6 までの整数を表す) を示し (ただし、 $R^2-1$  及び  $R^2-2$  が同時に水素原子を示すことはない);  $R^2-3$  及び  $R^2-4$  はそれぞれ独立に低級アルコキシ基を示すか、又は両者が一緒になって酸素原子を示し;  $R^2-5$  及び  $R^2-6$  はそれぞれ独立に低級アルコキシ基を示すか、又は両者が一緒になって酸素原子を示す。ただし、 $R^2-1$  及び  $R^2-2$  がそれぞれ独立にアルキル基であり、 $R^2-3$  及び  $R^2-4$  が一緒になって酸素原子を示し、かつ  $R^2-5$  及び  $R^2-6$  が一緒になって酸素原子を示す場合には、 $X^2$  及び  $Y^2$  のいずれか一方は、置換若しくは非置換の低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルチオ基、置換若しくは非置換のアリールチオ基、置換若しくは非置換のアラルキルチオ基、又は置換若しくは非置換の複素環チオ基を示し、 $R^2-1$  及び  $R^2-2$  がそれぞれ独立にフェニル基、トリル基、若しくはピリジル基であるか、又は両者が一緒になって  $-(CH_2)_4$  を示し、 $R^2-3$  及び  $R^2-4$  が一緒になって酸素原子を示し、かつ  $R^2-5$  及び  $R^2-6$  が一緒になって酸素原子を示す場合には、 $X^2$  及び  $Y^2$  のいずれか一方は、置換モノ低級アルキルアミノ基、置換ジ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルアミノ基、置換若しくは非置換のアラルキルアミノ基、置換若しくは非置換のアリールアミノ基、置換若しくは非置換の複素環アミノ基、置換若しくは非置換の複素環アルキルアミノ基、置換若しくは非置換の低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルチオ基、置換若しくは非置換のアリールチオ基、置換若しくは非置換の複素環チオ基、又は置換若しくは非置換の脂環式複素環基を示す]

で表されるキノキサリン誘導体又はその塩が提供される。

[0007]

本発明の好ましい態様によれば、

(A) 上記式 (Ib) において、 $X^2$  が置換若しくは非置換のモノ低級アルキルアミノ基、又は置換若しくは非置換のジ低級アルキルアミノ基であり、 $Y^2$  が水素原子であり、 $R^2-1$  及び  $R^2-2$  がそれぞれ独立に置換若しくは非置換のアリール基、又は置換若しくは非置換のアリールオキシアルキル基であり、 $R^2-3$  及び  $R^2-4$  が一緒になって酸素原子を示し、 $R^2-5$  及び  $R^2-6$  が一緒になって酸素原子を示すキノキサリン誘導体又はその塩;

[0008]

alkyl group in respective independence, or or the  $R^2-1$  and  $R^2-2$  become simultaneous and  $-(CH_2)_n$  show (In Formula,  $n$  displays integer up to 6 from 2. ) (However, there are not times when  $R^2-1$  and  $R^2-2$  show the hydrogen atom simultaneously. );  $R^2-3$  and  $R^2-4$  show lower alkoxy group in respective independence, or or both becomes simultaneous and oxygen atom is shown and; the  $R^2-5$  and  $R^2-6$  show lower alkoxy group in respective independence, or or both becomes simultaneous and shows oxygen atom. However,  $R^2-1$  and  $R^2-2$  in respective independence with alkyl group,  $R^2-3$  and  $R^2-4$  becoming simultaneous, when shows oxygen atom, at same time  $R^2-5$  and  $R^2-6$  becoming simultaneous, it shows oxygen atom, as for any one of  $X^2$  and  $Y^2$ , substituted or unsubstituted lower alkyl thio group, substituted or unsubstituted lower alkenyl thio group, substituted or unsubstituted aryl thio group, substituted or unsubstituted aralkyl thio group, or substituted or unsubstituted heterocycle thio group showing,  $R^2-1$  and  $R^2-2$  are phenyl group, tolyl group, or pyridyl group in respective independence; or or both becomes simultaneous and when  $-(CH_2)_4$  is shown,  $R^2-3$  and  $R^2-4$  become simultaneous and show oxygen atom, at same time  $R^2-5$  and  $R^2-6$  becoming simultaneous, show oxygen atom, as for any one of  $X^2$  and the  $Y^2$ , Substitution mono lower alkyl amino group, substitution di lower alkyl amino group, substituted or unsubstituted lower alkenyl amino group, substituted or unsubstituted aralkyl amino group, substituted or unsubstituted aryl amino group, substituted or unsubstituted heterocycle amino group, substituted or unsubstituted heterocycle alkyl amino group, substituted or unsubstituted lower alkyl thio group, substituted or unsubstituted lower alkenyl thio group, substituted or unsubstituted aryl thio group, substituted or unsubstituted heterocycle thio group, or substituted or unsubstituted alicyclic heterocyclic group is shown>

So quinoxaline derivative or its salt which is displayed is offered.

[0007]

According to embodiment where this invention is desirable,

In (A) above Formula (Ib),  $X^2$  with substituted or unsubstituted mono lower alkyl amino group, or substituted or unsubstituted di lower alkyl amino group,  $Y^2$  being hydrogen atom,  $R^2-1$  and  $R^2-2$  in respective independence with substituted or unsubstituted aryl group, or substituted or unsubstituted aryloxy alkyl group,  $R^2-3$  and the  $R^2-4$  becoming simultaneous, oxygen atom is shown, quinoxaline derivative or its salt; where the  $R^2-5$  and  $R^2-6$  become simultaneous and show oxygen atom

[0008]

(B)上記式(Ib)において、 $X^2$  がジ低級アルキルアミノ基若しくはモルホリノ基で置換されたモノ低級アルキルアミノ基、又はジ低級アルキルアミノ基若しくはモルホリノ基で置換されたジ低級アルキルアミノ基であり、 $Y^2$  が水素原子であり、 $R^2-1$  及び  $R^2-2$  が共に置換アリール基、又は置換フェノキシアルキル基であり、 $R^2-3$  及び  $R^2-4$  が一緒になって酸素原子を示し、 $R^2-5$  及び  $R^2-6$  が一緒になって酸素原子を示すキノキサリン誘導体又はその塩、及び

[0009]

(C)上記式(Ib)において、 $X^2$  がジ低級アルキルアミノ基若しくはモルホリノ基で置換されたエチルアミノ基、又はジ低級アルキルアミノ基若しくはモルホリノ基で置換されたエチルメチルアミノ基であり、 $Y^2$  が水素原子であり、 $R^2-1$  及び  $R^2-2$  が共にハロゲン化アリール基、又はベンジル基若しくはベンジルオキシ基で置換されたフェノキシアルキル基であり、 $R^2-3$  及び  $R^2-4$  が一緒になって酸素原子を示し、 $R^2-5$  及び  $R^2-6$  が一緒になって酸素原子を示すキノキサリン誘導体又はその塩が提供される。

[0010]

さらに、別の観点からは、上記式(I)で表されるキノキサリン誘導体及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が提供される。

この医薬はヒトを含む哺乳類動物のための医薬として用いることができ、例えば、抗腫瘍剤として非固形癌又は固形癌などの悪性腫瘍の治療に有用である。

この医薬は、好ましくは上記の有効成分とともに 1 又は 2 以上の製剤用添加物を含む医薬用組成物の形態で提供される。

[0011]

これらに加えて、上記医薬の製造のための式(I)で表されるキノキサリン誘導体及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用、並びに、腫瘍の治療方法であって、式(I)で表されるキノキサリン誘導体及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の治療有効量を患者に投与する工程を含む方法が本発明により提供される。

In (B) above Formula (Ib), with mono lower alkyl amino group, where  $X^2$  is substituted with di lower alkyl amino group or morpholino group or di lower alkyl amino group which is substituted with the di lower alkyl amino group or morpholino group,  $Y^2$  being hydrogen atom,  $R^2-1$  and  $R^2-2$  together with substituted aryl group, or substitution phenoxy alkyl group,  $R^2-3$  and  $R^2-4$  becoming simultaneous, oxygen atom showing,  $R^2-5$  and  $R^2-6$  becoming simultaneous, quinoxaline derivative or its salt; which shows oxygen atom and

[0009]

In (C) above Formula (Ib), with ethylamino group, where  $X^2$  is substituted with di lower alkyl amino group or morpholino group or ethyl methylamino group which is substituted with the di lower alkyl amino group or morpholino group,  $Y^2$  being hydrogen atom, with phenoxy alkyl group where  $R^2-1$  and  $R^2-2$  together are substituted with halogenated aryl group, or the benzyl group or benzyloxy group,  $R^2-3$  and  $R^2-4$  becoming simultaneous, the oxygen atom showing,  $R^2-5$  and  $R^2-6$  becoming simultaneous, quinoxaline derivative or its salt which shows oxygen atom is offered.

[0010]

Furthermore, pharmaceutical which includes substance which in quinoxaline derivative and pharmacological which are displayed with above Formula (I) is chosen from the acceptable its salt, and those hydrate and group which consists of those solvent affinitive substance as active ingredient is offered from another viewpoint.

Be able to use this pharmaceutical, as pharmaceutical for mammalian animal which includes human it is useful in non-solid cancer or treatment of solid cancer or other malignant tumor as for example antitumor drug.

This pharmaceutical with preferably above-mentioned active ingredient is offered with the form of composition for pharmaceutical which includes additive for the formulation of 1 and 2 or more.

[0011]

In addition to these, use of substance which in quinoxaline derivative and the pharmacological which are displayed with Formula (I) for producing the above-mentioned pharmaceutical is chosen from acceptable its salt, and those hydrate and the group which consists of those solvent affinitive substance; And, with therapeutic method of tumor, method which includes step which prescribes effective therapeutic amount of substance which in quinoxaline derivative and the pharmacological which are displayed with Formula (I) is chosen from acceptable its salt, and those hydrate and group which consists of those solvent affinitive

【0012】

## 【発明の実施の形態】

本明細書において用いられる用語の意味は以下の通りである。

アルキル基、又はアルキル部分を含む置換基(例えばアリーロキシアルキル基、複素環アルキルアミノ基、ハロゲン化アルキル基など)のアルキル部分としては、直鎖又は分枝鎖のいずれであってもよく、例えば炭素数1個から20個、好ましくは1個から12個、さらに好ましくは1個から8個のアルキル基又はアルキル部分を用いることができる。

アルキル基として、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、ペンタデシル基などを挙げることができ、アルキル部分を含む置換基では、これらのアルキル基がアルキル部分として含まれていることが望ましい。

【0013】

低級アルキル基、又は低級アルキル部分を含む置換基(例えば、低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基など)の低級アルキル部分としては、例えば、前記に具体的に例示したアルキル基のうち、炭素数1個から8個程度のものが好適である。

ジ低級アルキルアミノ基のように複数の低級アルキル部分を含む置換基では、複数のアルキル基は同一でも異なってもよい。

低級アルケニル部分を含む置換基(例えば、低級アルケニルチオ基、低級アルケニルアミノ基など)における低級アルケニル部分としては、例えば、炭素数2個から6個程度の直鎖又は分枝鎖のアルケニル基を用いることができる。

アルケニル基に含まれる二重結合の数は特に限定されないが、好ましくは1個である。

低級アルケニル部分を構成する低級アルケニル基として、例えば、ビニル基、アリル基、クロチル基、プレニル基、3-ブテニル基、2-ペンテニル基、4-ペンテニル基、2-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基などを挙げることができる。

【0014】

substance to the patient it is offered by this invention .

[0012]

## [Embodiment of the Invention]

Meaning of term which is used in this specification is as follows.

It is good with whichever of straight or branched as alkyl portion of substituent (for example aryloxy alkyl group and heterocycle alkyl amino group, haloalkyl group etc) which includes alkyl group, or alkyl portion, from for example carbon number 1 20, from the preferably 1 12, furthermore can use 8 alkyl group or alkyl portion from preferably 1.

As alkyl group, for example methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, isobutyl group, s-butyl group, t-butyl basis, pentyl group, iso pen n jp8 jp11 basis and hexyl group, heptyl group, octyl group, nonyl group, decyl group, undecyl group, dodecyl group, pentadecyl group etc are listed, it is possible densely, with substituent which includes alkyl portion, these alkyl group it is included as alkyl portion, it is desirabledensely.

[0013]

Among alkyl group which were illustrated concretely on for example description above as lower alkyl portion of substituent (for example lower alkoxy group, lower alkoxy carbonyl group, mono or di lower alkyl amino group, lower alkyl thio group etc) which includes lower alkyl group, or the lower alkyl portion, those of 8 extent are ideal from carbon number 1.

Like di lower alkyl amino group with substituent which includes lower alkyl portion of plural, as for alkyl group of plural being same, differing, it is possible to be.

alkenyl group of straight or branched of 6 extent can be used from for example carbon number 2 as the lower alkenyl portion in substituent (for example lower alkenyl thio group, lower alkenyl amino group etc) which includes lower alkenyl portion.

Quantity of double bond which is included in alkenyl group especially is not limited. It is a preferably 1.

for example vinyl group, allyl group, crotyl group, prenyl group, 3-butenyl group, 2-pentenyl group, 4-pentenyl group, 2-hexenyl group, 5-hexenyl group etc can be listed as lower alkenyl group which forms lower alkenyl portion.

[0014]



アリール基、又はアリール部分を含む置換基(例えば、アリールオキシアルキル基、アリールアミノ基、アリールチオ基など)のアリール部分としては、例えば、5員ないし14員環の単環性、2環性、又は3環性アリール基などを用いることができる。

より具体的には、アリール基として、フェニル基、ナフチル基、インデニル基、ビフェニル基、アントリル基などを挙げることができ、アリール部分を含む置換基においては、これらのアリール基がアリール部分を構成していることが好ましい。

アラルキル基、アラルキルオキシ基、アラルキルチオ基、アラルキルアミノ基におけるアラルキル部分としては、例えば、炭素数7個から15個程度のアラルキル基を用いることが好ましく、より具体的には、アラルキル部分としてベンジル基、フェネチル基、ベンズヒドリル基、ナフチルメチル基などが好適である。

#### 【0015】

ハロゲン原子、又はハロゲン化アルキルのハロゲン原子部分としては、特に言及しない場合にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれであってもよく、複数のハロゲン原子を含む場合にはそれらは同一でも異なってもよい。

脂環式複素環基としては、例えば、1個又は2個以上のヘテロ原子(窒素原子、酸素原子、硫黄原子など)を環構成原子として含む単環性、2環性、又は3環性、好ましくは単環性の脂環式複素環基を用いることができる。

2個以上のヘテロ原子を含む場合には、それらは同一でも異なってもよい。

より具体的には、脂環式複素環基として、例えば、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ホモピペリジニル基、ホモピペラジニル基、テトラヒドロピラニル基などを用いることができる。

#### 【0016】

複素環基、又は複素環基を含む置換基(例えば、複素環チオ基、複素環アミノ基、複素環アルキルアミノ基など)における複素環基としては、例えば、1個又は2個以上のヘテロ原子(窒素原子、酸素原子、硫黄原子など)を環構成原子として含む単環性、2環性、又は3環性の複素環基を用いることができる。

for example 5-member or 14-member ring monocyclic, 2-ring, or 3-ring aryl group etc can be used aryl group, or as aryl portion of substituent (for example aryloxy alkyl group and aryl amino group, aryl thio group etc) which includes aryl portion.

More concretely, phenyl group, naphthyl group, indenyl group, biphenyl group, anthryl group etc is listed as aryl group, it is possible densely, these aryl group form aryl portion regarding substituent which includes aryl portion, it is desirable densely.

aralkyl group of 15 extent is used from for example carbon number 7, as aralkyl portion in the aralkyl group, aralkyloxy group, aralkyl thio group, aralkyl amino group, it is densely desirable, concretely, benzyl group, phenethyl group, benzhydryl group, naphthyl methyl group etc more ideal as aralkyl portion.

#### 【0015】

halogen atom, or as halogen atom portion of alkyl halide, when especially it does not refer, fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, or it is good with whichever of iodine atom, when the halogen atom of plural is included, those may be being same, differing.

As alicyclic heterocyclic group, monocyclic, 2-ring, which includes heteroatom (nitrogen atom, oxygen atom, sulfur atom etc) above for example 1 or 2 as ring atom or 3-ring, preferably monocyclic alicyclic heterocyclic group can be used.

When heteroatom of 2 or more is included, those may be being same, differing.

More concretely, for example pyrrolidinyl group, bipyridinyl group, piperidino group, piperazinyl group, morpholino group, thiomorpholino basis and homo bipyridinyl group, homo piperazinyl group, tetrahydropyranyl group etc can be used as the alicyclic heterocyclic group.

#### 【0016】

heterocyclic group, or as heterocyclic group in substituent (for example heterocycle thio group, heterocycle amino group, heterocycle alkyl amino group etc) which includes heterocyclic group, includes heteroatom (nitrogen atom, oxygen atom, sulfur atom etc) above for example 1 or 2 as ring atom monocyclic, 2-ring, which or 3-ring heterocyclic group can be used.

複素環基は芳香族基であってもよいが、複素環基に含まれる 1 又は 2 以上の環が部分的又は完全に飽和されていてもよい。

複素環基としては、上記に具体的に例示した脂環式複素環基のほか、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、チアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾジオキソリル基などを挙げることができる。

[0017]

上記定義中の置換基についてさらに具体的に説明すると、「低級アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、又は tert-ブトキシ基などを挙げることができる。

「モノ低級アルキルアミノ基」としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、又は n-ブチルアミノ基などを挙げることができる。「ジ低級アルキルアミノ基」としては、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、n-プロピルエチルアミノ基、又はエチルメチルアミノ基などを挙げることができる。

「アラルキルアミノ基」としては、例えば、ベンジルアミノ基又はフェネチルアミノ基などを挙げることができる。「低級アルケニルアミノ基」としては、例えば、ビニルアミノ基、アリルアミノ基、クロチルアミノ基、プレニルアミノ基、3-ブテニルアミノ基、2-ペンテニルアミノ基、4-ペンテニルアミノ基、2-ヘキセニルアミノ基、又は 5-ヘキセニルアミノ基などを挙げることができる。

「アリールアミノ基」としては、例えば、フェニルアミノ基、ナフチルアミノ基などを挙げることができる。

[0018]

「複素環アミノ基」としては、例えば、上記に具体的に例示した複素環基が 1 個又は 2 個、好ましくは 1 個結合したアミノ基を用いることができる。

「複素環アルキルアミノ基」としては、アルキルアミノ基のアルキル部分に上記に具体的に例示した複素環基が 1 個又は 2 個、好ましくは 1 個結合したものをを用いることができ、例えば、3-(1-イミダゾリル)-1-プロピルアミノ基、フルフリルアミノ基、2-(2-ピリジル)エチルアミノ基などを具体例として挙げることができる。

heterocyclic group is good even with aromatic group, but ring of 1 and 2 or more which are included in heterocyclic group to partial or complete had could have been saturated.

As heterocyclic group, other than alicyclic heterocyclic group which was illustrated concretely on description above, for example furyl group, thienyl group, pyrrolyl group, imidazolyl group, triazolyl group, tetrazolyl group, thiadiazolyl group, pyridyl group, indolyl group, quinolyl group, isoquinolyl group, quinoxaliny basis and quinazolinyl group, thiazolyl group, benzo thiazolyl group, benzoimidazolyl group, benzo dioxolyl basis etc can be listed.

[0017]

When furthermore you explain concretely concerning substituent which is in midst of above-mentioned defining, for example methoxy group, ethoxy group, n-propoxy group, isopropoxy group, n-butoxy group, s-butoxy group, or t-butoxy group etc can be listed "lower alkoxy group" as.

"mono lower alkyl amino group" As, for example methylamino group, ethylamino group, n-propyl amino group, or n-butyl amino group etc is listed, it is possible densely, for example dimethylamino group, diethyl amino base, n-propyl ethylamino group, or ethyl methylamino group etc it is listed "di lower alkyl amino group" as.

"aralkyl amino group" As, for example benzylamino group or phenethyl amino group etc is listed, it is possible densely, for example vinyl amino group, allyl amino group, crotyl amino group, prenyl amino group, 3-butenyl amino base, 2-pentenyl amino base, 4-pentenyl aminobase, it can list 2-hexenyl amino group, or 5-hexenyl amino group etc "lower alkenyl amino group" as.

"aryl amino group" As, for example phenylamino group, naphthyl amino group etc can be listed.

[0018]

"heterocycle amino group" As, heterocyclic group which was illustrated concretely on for example description above 1 or 2, preferably 1 can use amino group which is connected.

"heterocycle alkyl amino group" As, heterocyclic group which was illustrated to alkyl portion of alkyl amino group concretely on description above 1 or 2, preferably 1 be able to use those which are connected, for example 3-(1-imidazolyl)-1-propyl amino group, furfuryl amino group, 2- you can list (2-pyridyl) ethylamino group etc as embodiment.

「アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、又は n-プロピルチオ基などを挙げることができ、「アルケニルチオ基」としては、例えば、ビニルチオ基、アリルチオ基、クロチルチオ基、プレニルチオ基、3-ブテニルチオ基、2-ペンテニルチオ基、4-ペンテニルチオ基、2-ヘキセニルチオ基、又は 5-ヘキセニルチオ基などを挙げることができる。

【0019】

「アリールチオ基」としては、例えば、フェニルチオ基、ナフチルチオ基、ビフェニルチオ基などを挙げることができ、「アラルキルチオ基」としては、例えば、ベンジルチオ基、フェネチルチオ基などを挙げることができる。

「複素環チオ基」としては、例えば、上記に具体的に例示した複素環基が結合したチオール基を用いることができ、例えば、4-ピリジルチオ基、2-ピリジルチオ基、2-イミダゾイルチオ基、1,2,4-トリアゾリル-3-イルチオ基などを用いることができる。

「アリーロキシアルキル基」としては、例えば、フェノキシメチル基、フェノキシエチル基、ナフトキシメチル基などを挙げることができる。

【0020】

上記の式(I)、式(Ia)、及び式(Ib)の定義において、ある置換基について「置換若しくは非置換」という場合には、その置換基がさらに 1 個ないし 2 個以上、好ましくは 1 個ないし 4 個の官能基によって置換されていてもよいことを意味する。

その置換基が 2 個以上の官能基を有する場合には、それらの官能基は同一でも異なっているもよい。

このような官能基としては、例えば、低級アルキル基、ハロゲン化アルキル基(例えばクロロメチル基、トリフルオロメチル基など)、ヒドロキシアルキル基(例えばヒドロキシメチル基など)、低級アルコキシ基(例えば n-ヘキシルオキシ基など)、低級アルケニル基(例えばビニル基、アリル基など)、低級アルキニル基(例えばエチニル基、プロピニル基など)、ヒドロキシル基、ハロゲン原子(例えば塩素原子など)、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル基など)、低級アルカノイル基(例えばアセチル基など)、ハロアルカノイル基(例えばトリフルオロアセチル基など)、アリール基、アラルキル基、アリーロキシ基(例えばフェノキシ基など)、アラルキルオキシ基(例えばベンジルオキシ基など)、アリールチオ基、アリールアルキニル基(例えばフェニルエチニル基など)、低

"alkyl thio group " As, for example methylthio group, ethyl thio group, or n- propyl thio group etc is listed, it is possible densely, for example vinyl thio group, allyl thio group, crotyl thio group, prenyl thio group, 3- butenyl thio group, 2- pentenyl thio group, 4- pentenyl thio group, 2- hexenyl thio group, or it can list 5 -hexenyl thio group etc "alkenyl thio group " as.

【0019】

"aryl thio group " As, for example phenylthio group, naphthyl thio group, biphenyl thio basis etc is listed, it is possible densely, it can list for example benzyl thio group, phenethyl thio group etc "aralkyl thio group " as.

"heterocycle thio group " As, be able to use thiol group which heterocyclic group which was illustrated concretely on for example description above connects, for example 4- pyridyl thio group, 2- pyridyl thio group, 2- imidazolyl thio group, 1,2, 4- triazolyl-3- yl thio group etc can be used.

"aryloxy alkyl group" As, for example phenoxy methyl group, phenoxy ethyl group, naphthoxy methyl group etc can be listed.

【0020】

When "substituted or unsubstituted " with you say above-mentioned Formula (I ), formula (Ia ), and attime of defining Formula (Ib ), concerning a certain substituent, the substituent furthermore one or more, preferably 1 or means optionally substitutable densely with functional group of 4.

When substituent has functional group of 2 or more, those functional group may be being the same, differing.

As this kind of functional group, for example lower alkyl group, haloalkyl group (for example chloromethyl group, trifluoromethyl group etc), hydroxyalkyl group (for example hydroxymethyl group etc), lower alkoxy group (for example n- hexyloxy group etc), the lower alkenyl group (for example vinyl group, allyl group etc), lower alkynyl group (for example ethynyl group, propynyl group etc), hydroxyl group, halogen atom (for example chlorine atom etc), carboxyl group, lower alkoxy carbonyl group (for example methoxycarbonyl group etc), lower alkanoyl group (for example acetyl group etc), the halo- alkanoyl group (for example trifluoroacetyl basis etc), aryl group, aralkyl group, aryloxy group (for example phenoxy group etc), aralkyloxy group (for example benzyloxy group etc), aryl thio group, aryl alkynyl group (for example phenyl ethynyl group etc), lower alkanoyl oxy group (for example acetyl oxy group etc), the lower alkanoyl amino group (for example



級アルカノイルオキシ基(例えばアセチルオキシ基など)、低級アルカノイルアミノ基(例えばアセチルアミノ基など)、低級アルカノイルオキシアルキル基(例えばアセチルオキシメチル基など)、アロイル基(例えばベンゾイル基など)、複素環基(例えば上記に具体例を示したものなど)、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキルスルフィニル基(例えばメチルスルフィニル基など)、低級アルキルスルホニル基(例えばメタンスルホニル基など)、チオール基、低級アルキルチオ基、又は複素環低級アルキル基(例えばピリジルメチル基など)などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。

また、これらの官能基がさらに別の 1 又は 2 以上の官能基を有していてもよい。

このような例として、具体的には、クロロフェニル基、メチルカルバモイル基、クロロベンジル基、アルコキシベンジル基などを挙げることができる。

#### [0021]

置換モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、置換低級アルキルチオ基、置換低級アルケニルチオ基、置換低級アルケニルアミノ基に置換する官能基としては、例えば、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、アリール基、アラルキル基、ヒドロキシル基、アラルキルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、アリールチオ基、アリールオキシ基、アロイル基、複素環低級アルキル基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、及び複素環基からなる群から選ばれる 1 から 4 個の基を挙げることができる。

2 個以上の官能基を有する場合にはそれらは同一でも異なってもよい。

上記の各官能基の具体例は上記に説明したものと同一である。

#### [0022]

より具体的には、「置換アルキルチオ基」としては、例えば、2-ヒドロキシエチルチオ基などのヒドロキシアルキルチオ基、エトキシカルボニルメチルチオ基若しくは 2-エトキシカルボニルエチルチオ基などの低級アルコキシカルボニルアルキルチオ基、2-クロロエチルチオ基若しくは 3-クロロ-1-プロピルチオ基などのハロゲン化アルキルチオ基、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルチオ基などのモノ若しくはジ低級アルキルアミノアルキル

acetylamino group etc), lower alkanoyl oxyalkyl group (for example acetyl oxy methyl group etc), aroyl group (for example benzoyl group etc), heterocyclic group (Those etc which show embodiment on for example description above), amino group, mono or di lower alkyl amino group, carbamoyl group, nitro group, cyano group, lower alkyl sulfinyl group (for example methyl sulfinyl group etc), the lower alkyl sulfonyl group (for example methane sulfonyl group etc), thiol group, lower alkyl thio group, or heterocycle lower alkyl group (for example pyridyl methyl group etc) etc can be listed, but there are not times when it is limited in these.

In addition, these functional group furthermore difference have been allowed to have possessed functional group of 1 and 2 or more.

As this kind of example, concretely, chlorophenyl group, methyl carbamoyl group, chloro benzyl group, alkoxy benzyl group etc can be listed.

#### [0021]

1 to 4 which is chosen from group which consists of for example halogen atom, amino group, cyano group, aryl group, aralkyl group, hydroxyl group, aralkyloxy group, carboxyl group, lower alkoxy carbonyl group, lower alkanoyl group, aryl thio group, aryloxy group, aroyl group, heterocycle lower alkyl group, mono or di lower alkyl amino group, and heterocyclic group as functional group which is substituted in substitution mono or di lower alkyl amino group, substituted lower alkyl thio group, substitution lower alkenyl thio group, substitution lower alkenyl amino group, basis can be listed.

When it possesses functional group of 2 or more, those may be being same, differing.

embodiment of above-mentioned each functional group is same as those which are explained on description above.

#### [0022]

More concretely, for example 2-hydroxyethyl thio group or other hydroxyalkyl thio group, ethoxy carbonyl methylthio group or 2-ethoxy carbonyl ethyl thio group or other lower alkoxy carbonyl alkyl thio group, 2-chloroethyl thio group or 3-chloro-1-propyl thio group or other alkyl halide thio group, 2-(N, N-dimethylamino) ethyl thio group or other mono or di lower alkyl amino alkyl thio group etc can be listed "substituted alkyl thio group" as.

チオ基などを挙げることができる。

「置換モノ低級アルキルアミノ基」としては、例えば、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルアミノ基、3-(N,N-ジメチルアミノ)-1-プロピルアミノ基、2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルアミノ基などのモノ若しくはジ低級アルキルアミノ置換モノ低級アルキルアミノ基、2-モルホリノエチルアミノ基、2-(1-ピロリジニル)エチルアミノ基などの脂環式複素環基で置換されたモノ低級アルキルアミノ基、p-ブロモフェニルメチルアミノ基、2-(p-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基、3,4-メチレンジオキシフェニルメチルアミノ基などを挙げることができる。

「置換ジ低級アルキルアミノ基」としては、例えば、3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル-2-イルアミノ基、4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチル-2-イルアミノ基、4-(N,N-ジエチルアミノ)ブチル-3-イルアミノ基、N-[2-(2-ピリジル)エチル]-N-メチルアミノ基などを挙げることができる。

[0023]

また、置換アリール基、置換アリールアミノ基、置換アラルキルアミノ基、置換アリールオキシアルキル基、置換アリールチオ基、置換アラルキルチオ基、置換複素環チオ基、置換複素環基、置換複素環アミノ基、置換複素環アルキルアミノ基、又は置換脂環式複素環基の置換基としては、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリールアルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルカノイルオキシアルキル基、アリール基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、アラルキル基、アロイル基、複素環低級アルキル基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基などを挙げることができる。

[0024]

より具体的には、「置換アリール基」としては、例えば、m-ブロモフェニル基、p-ブロモフェニル基、p-フェネチルフェニル基、p-ベンジルオキシフェニル基、p-エトキシカルボニルフェニル基、p-アセトキシフェニル基、m-フェネチルフェニル基、p-フェネチルフェニル基などを挙げることができる。

「置換アリールアミノ基」としては、例えば、p-ベンジルオキシフェニルアミノ基などのアラルキルオキシ置換アリールアミノ基、「置換アリールチオ基」としては、例えば、p-アミノフェニルチオ

"Substitution mono lower alkyl amino group " As, for example 2- (N, N- dimethylamino ) ethylamino group、 3- (N, N- dimethylamino ) - 1 -propyl amino group、 2- mono lower alkyl amino group、 p- bromophenyl methylamino group、 2- (p- hydroxyphenyl ) ethylamino group、 3, 4- methylene dioxy phenylmethyl amino base etc which is substituted with (N, N- diethyl amino) ethylamino group or other mono or di lower alkyl amino substitution mono lower alkyl amino group、 2- morpholino ethylamino group、 2- (1 -pyrrolidinyl ) ethylamino group or other alicyclic heterocyclic group can be listed.

"Substitution di lower alkyl amino group " As, for example 3- (N, N- dimethylamino ) propyl -2- yl amino group、 4- (N, N- dimethylamino ) butyl -2- yl amino group、 4- (N, N- diethyl amino) butyl-3- yl amino group、 N- -N- methylamino group etc can belisted.

[0023]

In addition, hydroxyl group、 halogen atom、 nitro group、 amino group、 cyano group、 mono or di lower alkyl amino group、 carboxyl group、 lower alkyl group、 lower alkenyl group、 lower alkynyl group、 aryl alkynyl group、 lower alkoxy group、 lower alkoxy carbonyl group、 lower alkanoyl group、 lower alkanoyl oxy group、 lower alkanoyl amino group、 lower alkanoyl oxyalkyl group、 aryl group、 aryloxy group、 aralkyloxy group、 aralkyl group、 aroyl group、 heterocycle lower alkyl group、 methylenedioxy group、 ethylene dioxy group etc is listed substituted aryl group、 substituted aryl amino group、 substituted aralkyl amino group、 substituted aryl oxyalkyl group、 substituted aryl thio group、 substituted aralkyl thio group、 substitution heterocycle thio group、 substitution heterocyclic group、 substitution heterocycle amino group、 substitution heterocycle alkyl amino group、 or as the substituent of substituted alicyclic heterocyclic group.

[0024]

More concretely, for example m-bromophenyl group、 p-bromophenyl group、 p- phenethyl phenyl group、 p-benzyloxy phenyl group、 p- ethoxy carbonyl phenyl group、 p- acetoxyl phenyl group、 m-phenethyl phenyl group、 p-phenethyl phenyl group etc can be listed "substituted aryl group " as.

"substituted aryl amino group " As, for example p- amino phenylthio group、 m-amino phenylthio group or other amino substituted aryl thio group、 p- hydroxyphenyl thio basic or other hydroxy-substituted aryl thio group、 p- methoxyphenyl



基、m-アミノフェニルチオ基などのアミノ置換アリールチオ基、p-ヒドロキシフェニルチオ基などのヒドロキシ置換アリールチオ基、p-メトキシフェニルチオ基などの低級アルコキシ置換アリールチオ基などを挙げることができる。

「置換脂環式複素環基」としては、例えば、4-メチルピペラジニル基などの低級アルキル置換脂環式複素環基などを挙げることができる。

[0025]

「置換アリールオキシアルキル基」としては、例えば、p-n-プロピルフェノキシメチル基などの低級アルキル置換アリールオキシアルキル基、p-メトキシフェノキシメチル基、p-n-ヘキシロキシフェノキシメチル基などの低級アルコキシ置換アリールオキシアルキル基、p-メトキシカルボニルフェノキシメチル基などの低級アルコキシカルボニル置換アリールオキシアルキル基、p-ベンジルフェノキシメチル基、p-[(1-メチル-1-フェニル)エチル-1-イル]フェノキシメチル基、p-フェネチルフェノキシメチル基、o-ベンジルフェノキシメチル基などのアラルキル置換アリールオキシアルキル基、p-ベンゾイルフェノキシメチル基などのアロイル置換アリールオキシアルキル基、p-ベンジルオキシフェノキシメチル基などのアラルキルオキシ置換アリールオキシアルキル基、p-フェニルフェノキシメチル基などのアリール置換アリールオキシアルキル基、p-フェノキシフェノキシメチル基などのアリールオキシ置換アリールオキシアルキル基などのほか、p-シアノフェノキシメチル基、p-[2-(2-ピリジル)エチル]フェノキシメチル基などを挙げることができる。

[0026]

以下に、式(I)で表される本発明の化合物の好ましい例を示すが、本発明の化合物はこれらに限定されることはない。

これらのうち、化合物 22、化合物 46、化合物 47、化合物 51、及び化合物 70 が特に好ましい。

なお、以下の表における化合物番号は実施例中の化合物番号に対応している。

[0027]

[表 1]

thio basic or other lower alkoxy-substituted aryl thio group etc can be listed for example p- benzyloxy phenylamino group or other aralkyloxy substituted aryl amino group, "substituted aryl thio group " as.

"substituted alicyclic heterocyclic group " As, for example 4-methyl piperazinyll group or other lower alkyl substituted fat cyclic complex ring basis etc can be listed.

[0025]

"substituted aryl oxyalkyl group " As, for example p- n-propyl phenoxy methyl group or other lower alkyl substituted aryl oxyalkyl group、 p- methoxy phenoxy methyl group、 p- n- hexyloxy phenoxy methyl group or other lower alkoxy-substituted aryl oxyalkyl group、 p- methoxycarbonyl phenoxy methyl group or other lower alkoxy carbonyl substituted aryl oxyalkyl group、 p- benzyl phenoxy methyl group、 p- phenoxy methyl group、 p- phenethyl phenoxy methyl group、 o-benzyl phenoxy methyl group or other aralkyl substituted aryl oxyalkyl group、 p- benzoyl phenoxy methyl group or other aroyl substituted aryl oxyalkyl group、 p- benzyloxy phenoxy methyl group or other aralkyloxy substituted aryl oxyalkyl group、 p- phenyl phenoxy methyl group or other aryl substituted aryl oxyalkyl group、 p- phenoxy phenoxy methyl group or other aryloxy substituted aryl oxyalkyl group or other other things and p- cyano phenoxy methyl group、 p- phenoxy methyl group etc can be listed.

[0026]

Below, example where compound of this invention which is displayed with Formula (I) is desirable is shown, but as for compound of the this invention there are not times when it is limited in these.

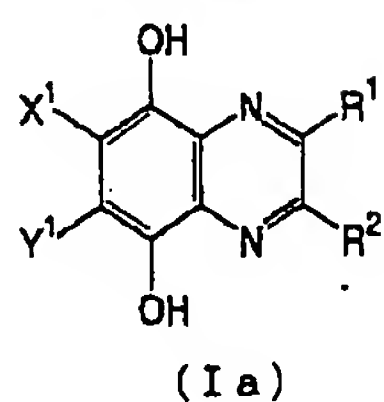
Among these, compound 22、 compound 46、 compound 47、 compound 51、 and compound 70 especially are desirable.

Furthermore, compound number in chart below corresponds to compound number in Working Example.

[0027]

[Table 1]

第1表：化合物（I a）の具体例



化合物番号	X <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>
1	H	H	
2	SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	
3	SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
4	SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	
5	SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	
6		H	
7		H	
8		H	

【0028】

【表 2】

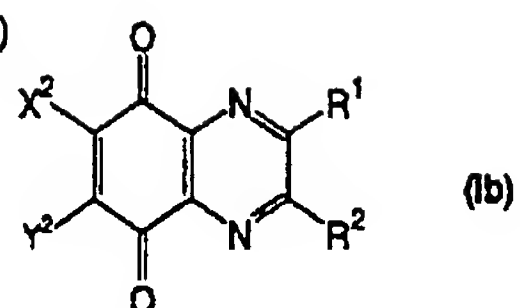
[0028]

[Table 2]

O=C1C(=O)C(X2)=CC2=N1C(R1)=NC(R2)=N1 (lb)

[Table 3]

第2表：化合物（I b）の具体例（2）



化合物番号	X <sup>2</sup>	Y <sup>2</sup>	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>
27	H	H	
28	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	
29	H	H	
30	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	
31		H	
32	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	
33	H	H	
34	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	
35		H	
36	H	H	
37		H	
38	SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
39	H	H	
40	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	
41	H	H	
42	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	
43		H	

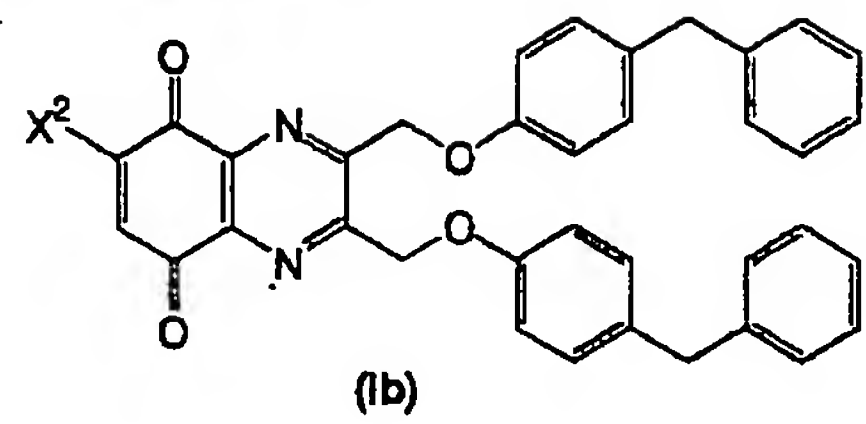
【0030】

【表 4】

[0030]

[Table 4]

第2表：化合物（I b）の具体例（3）

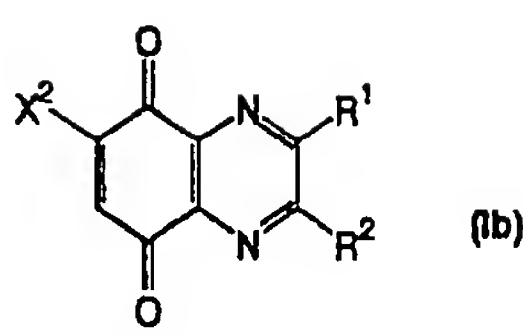


化合物番号	X²
44	H
45	N(CH₂CH₃)₂
46	NHCH₂CH₂N(CH₃)₂
47	N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂
48	N(CH₂CH₃)CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂
49	NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂
50	N(CH₃)CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

【0031】  
【表 5】

【0031】  
【Table 5】

第2表：化合物（I b）の具体例（4）



化合物番号	X <sup>2</sup>	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>
60	H	
61	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
62	H	
63	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
64	H	
65	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
66	H	
67	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
68	H	
69	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
70	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
71	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
72		
73		
74	H	
75	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
76	H	
77	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	

【0032】

[0032]

【表 6】

[Table 6]

第2表：化合物（I b）の具体例（5）

化合物番号	構造
78	
79	
80	
81	

【0033】

式(I)で表される化合物は、置換基の種類に応じて、例えば、有機又は無機酸の酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩などの塩基付加塩、又はアミノ酸付加塩などの形態の塩として存在していてもよい。

酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；又はギ酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、しゅう酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。

金属塩としては、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等を挙げることがで

【0033】

compound which is displayed with Formula (I) may exist according to types of substituent; as acid addition salt, metal salt, ammonium salt, organic amine addition salt or other base addition salt, of for example organic or inorganic acid or the salt of amino acid addition salt or other form.

As acid addition salt, for example acetate, hydrobromide, sulfate, phosphate or other inorganic acid salt; or formate salt, acetic acid salt, benzoate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, citrate, oxalate, methane sulfonate, p-toluenesulfonic acid salt, aspartate, glutamate or other organic acid salt can be listed.

As metal salt, for example lithium salt, sodium salt, potassium salt or other alkali metal salt, magnesium salt, calcium salt or other alkaline earth metal salt, aluminum salt, zinc salt etc is listed, it is possible densely, it lists for

き、アンモニウム塩としては、例えば、アンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどを挙げることができ、有機アミン付加塩としては、例えば、モルホリン、ピペリジン等の付加塩を挙げることができる。

アミノ酸付加塩としては、例えば、グリシン、フェニルアラニン、リジン等の付加塩を挙げることができる。

## 【0034】

上記式(I)、式(Ia)、又は式(Ib)で表される化合物は、置換基の種類に応じて1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合があります、光学異性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する場合がある。

また、上記式(I)、式(Ia)、又は式(Ib)で表される化合物が1個又は2個以上の二重結合を含む置換基を有する場合には、二重結合に基づく複数の幾何異性体が存在する。

純粋な形態の上記異性体若しくは上記異性体の任意の混合物、又はラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。

さらに、上記式(I)、式(Ia)、又は式(Ib)で表される化合物は互変異性体として存在する場合もあるが、互変異性体の存在は当業者に自明であり、いずれの互変異性体も本発明の範囲に包含されることは言うまでもない。

上記式(I)、式(Ia)、又は式(Ib)で表される遊離形態の化合物又はそれらの塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合があるが、これらの付加物も本発明の範囲に包含される。

溶媒和物を形成する溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、エタノール、アセトン、テトラヒドロフランなどを挙げることができる。

## 【0035】

上記式(I)、式(Ia)、又は式(Ib)で表される化合物は、例えば、次の反応工程により製造することができる。

なお、以下に示す製造法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するか、又は方法を実施するのに不適切な場合には、有機合成化学で常用される保護基の導入及び脱離方法[例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレオテッド(John Wiley & Sons, Inc.)(1981年)参照]を

example ammonium、tetramethyl ammonium etc as ammonium salt, it is possible densely, it can list for example morpholine、piperidine or other addition salt as organic amine addition salt.

As amino acid addition salt, for example glycine、phenylalanine、lysine or other addition salt can be listed.

## [0034]

above Formula (I), formula (Ia), or compound which is displayed with the Formula (Ib) are times when it possesses asymmetric carbon of 1 or 2 or more, according to types of substituent are times when optical isomer or the diastereomer or other configurational isomer exists.

In addition, when above Formula (I), formula (Ia), or it possesses substituent to which compound which is displayed with Formula (Ib) includes the double bond of 1 or 2 or more, enantiomer of plural which is based on the double bond exists.

Above-mentioned isomer of pure form or mixture、or racemate etc of option of above-mentioned isomer in each case is included in range of this invention.

Furthermore, above Formula (I), formula (Ia), or when it exists as tautomer, there is, a compound which is displayed with Formula (Ib), but, existence of tautomer being self-explanatory in person skilled in the art, is included each tautomer in range of this invention.

above Formula (I), formula (Ia), or compound of free form which is displayed with Formula (Ib) or those salt are times when it exists as hydrate or solvent affinitive substance, but also these adduct are included in range of this invention.

types of solvent which forms solvent affinitive substance especially is not limited. for example ethanol、acetone、tetrahydrofuran etc can be listed.

## [0035]

above Formula (I), formula (Ia), or it can produce compound which is displayed with Formula (Ib), with for example following reaction process.

Furthermore, in order basis which is defined in production method which is shown below, changes under condition of practice method, or to execute the method in case of unsuitable, target compound can be acquired by using the introduction and removal method of protecting group which is regularly used with synthetic organic chemistry.



用いることにより、目的化合物を得ることができる。

また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を適宜変更することもできる。

以下、式(I)、式(Ia)、及び式(Ib)で表される化合物をそれぞれ化合物(I)、化合物(Ia)、及び化合物(Ib)という。

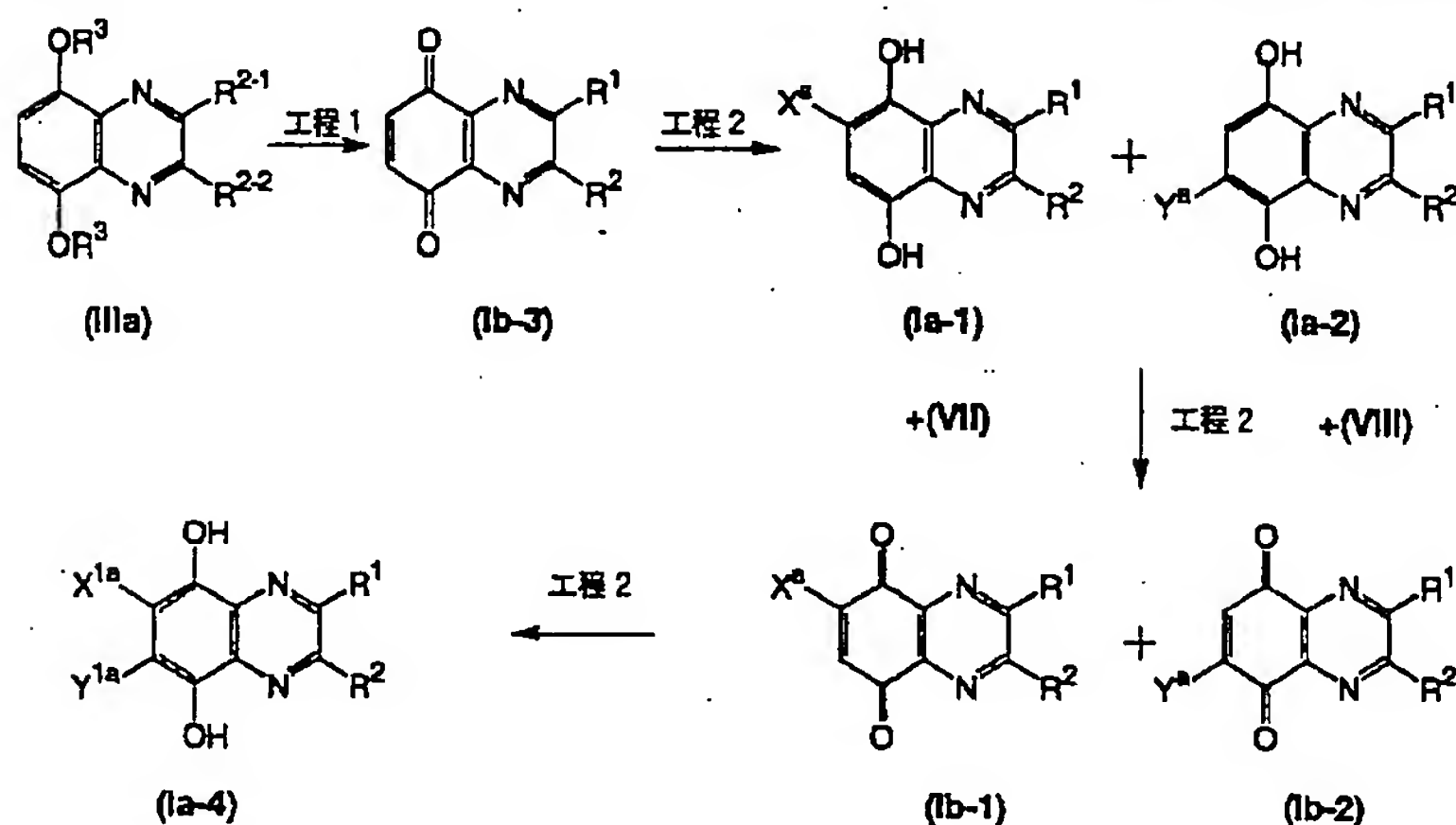
他の式番号の化合物についても同様である。

【0036】

化合物(Ia)及び化合物(Ib)は、後述する方法などにより製造できる化合物(IIIa)より、以下の工程に従って製造することができる。

【0037】

【化 11】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2-1}$  及び  $R^{2-2}$  は前記と同義であり、 $R^3$  は低級アルキル基を示し、 $X^a$  は前記  $X^2$  の定義から水素原子を除いた基を示し、 $Y^a$  は前記  $Y^2$  の定義から水素原子を除いた基を示し、 $X^{1a}$  は前記  $X^1$  の定義から水素原子を除いた基を示し、 $Y^{1a}$  は前記  $Y^1$  の定義から水素原子を除いた基を示す)

【0038】

工程 1

化合物(Ib)のうち例えば  $X^2$  及び  $Y^2$  が水素原子を表し、 $R^{2-3}$  及び  $R^{2-4}$  が一緒になって酸素原子を示し、かつ  $R^{2-5}$  及び  $R^{2-6}$  が一緒になって酸素原子を示す化合物(Ib-3)は、化合物(IIIa)を含水アセトニトリル等の含水溶媒に溶解し、

In addition, it is possible also to modify order of according to need substituent introduction or other reaction process appropriately.

Below, Formula (I), formula (Ia), and respective compound (I), the compound (Ia), and compound (Ib) with it is compound which is displayed with Formula (Ib).

It is similar concerning compound of other formula number.

【0036】

<production method 1> compound (Ia) and compound which can be produced with method etc which it mentions later (IIIa) from, following to step below, it can produce compound (Ib).

【0037】

[Chemical Formula 11]

(In Formula, as for  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2-1}$  and  $R^{2-2}$  description above and being synonymous, as for  $R^3$  it shows lower alkyl group,  $X^a$  shows basis which excludes hydrogen atom from definition of the aforementioned  $X^2$ , basis where  $Y^a$  shows basis which excludes hydrogen atom from definition of aforementioned  $Y^2$ , as for  $X^{1a}$  excludes hydrogen atom from definition of aforementioned  $X^1$  showing,  $Y^{1a}$  shows basis which excludes hydrogen atom from definition of aforementioned  $Y^1$ .)

【0038】

step 1

Inside for example  $X^2$  and  $Y^2$  of compound (Ib) display hydrogen atom, the  $R^{2-3}$  and  $R^{2-4}$  become simultaneous and oxygen atom is shown, at the same time  $R^{2-5}$  and  $R^{2-6}$  become simultaneous and compound (Ib-3) which shows oxygen atom can melt compound (IIIa) in water-containing

1~20 当量のヨードベンゼン二酢酸、ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼン、又は硝酸セリウムアンモニウム等の酸化剤で処理することにより得ることができる。

反応温度は-30~100deg C が好ましく、反応時間は通常 5 分~5 時間である。

【0039】

#### 工程 2

化合物(Ia)において  $X^1$  及び  $Y^1$  の少なくとも一方が水素原子以外である化合物(Ia-1)又は化合物(Ia-2)及び化合物(VII)( $X^a$  がアミノ基、置換若しくは非置換のモノ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換のジ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルアミノ基、置換若しくは非置換のアラルキルアミノ基、置換若しくは非置換のアリールアミノ基、置換若しくは非置換の複素環アミノ基、又は置換若しくは非置換の複素環アルキルアミノ基である化合物、並びに  $R^1$  及び  $R^2$  が水素原子又はハロゲン化アルキル基である化合物)又は化合物(VIII)( $Y^a$  がアミノ基、置換若しくは非置換のモノ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換のジ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルアミノ基、置換若しくは非置換のアラルキルアミノ基、置換若しくは非置換のアリールアミノ基、置換若しくは非置換の複素環アミノ基、又は置換若しくは非置換の複素環アルキルアミノ基である化合物、並びに  $R^1$  及び  $R^2$  が水素原子又はハロゲン化アルキル基である化合物)は、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、水等の単独又は混合溶媒中で、化合物(Ib-3)に対して 1~10 当量の  $X^a-H$  又は  $Y^a-H$  で表されるチオール化合物又は一級若しくは二級アミン化合物を添加することによって製造できる。

反応温度は-30~100deg C が好ましく、反応は通常 5 分~5 時間で終了する。

【0040】

本工程においては、生成する化合物(Ia-1)又は化合物(Ia-2)あるいは化合物(VII)又は化合物(VIII)がそれぞれ反応系中で酸化された化合物(Ib-1)又は化合物(Ib-2)、あるいは化合物(Ib-1)又は化合物(Ib-2)にさらに  $X^a-H$  が反応した化合物(Ia-4)が生成する場合がある。

化合物(Ia-1)、化合物(Ia-2)、化合物(Ib-1)、化合物(Ib-2)、又は化合物(Ia-4)の生成比は、化合物(Ib-3)の置換基  $R^1$  及び  $R^2$  の種類、アミン化合物あるいはチオール化合物の種類、量及び反応

acrylonitrile or other containing water solvent, can acquire by treating with iodo benzene diacetic acid, bis (trifluoro acetoxy) iodo benzene, or cerium ammonium nitrate or other oxidant of 1 - 20 equivalent.

reaction temperature - 30 - 100 deg C is desirable, reaction time is usually 5 min~5 hours.

[0039]

#### step 2

compound where at least one of  $X^1$  and  $Y^1$  is other than the hydrogen atom in compound (Ia) (Ia-1) or compound (Ia-2) and compound (VII) (compound where compound, and  $R^1$  and  $R^2$  where  $X^a$  is amino group, substituted or unsubstituted mono lower alkyl amino group, substituted or unsubstituted di lower alkyl amino group, substituted or unsubstituted lower alkenyl amino group, substituted or unsubstituted aralkyl amino group, substituted or unsubstituted aryl amino group, substituted or unsubstituted heterocycle amino group, or substituted or unsubstituted heterocycle alkyl amino group are hydrogen atom or haloalkyl group) or as for compound (VIII) (compound where compound, and  $R^1$  and  $R^2$  where  $Y^a$  is amino group, substituted or unsubstituted mono lower alkyl amino group, substituted or unsubstituted di lower alkyl amino group, substituted or unsubstituted lower alkenyl amino group, substituted or unsubstituted aralkyl amino group, substituted or unsubstituted aryl amino group, substituted or unsubstituted heterocycle amino group, or substituted or unsubstituted heterocycle alkyl amino group are hydrogen atom or haloalkyl group), acetonitrile, tetrahydrofuran, ether, dioxane, dimethylformamide, chloroform, dichloromethane, methanol, ethanol, water or other alone or in mixed solvent, It can produce by fact that thiol compound or primary or secondary amine compound which are displayed with  $X^a-H$  or  $Y^a-H$  of 1 - 10 equivalent vis-a-vis compound (Ib-3) are added.

reaction temperature - 30 - 100 deg C is desirable, reaction ends with usually 5 min~5 hours.

[0040]

Regarding this process, compound which is formed (Ia-1) or compound (Ia-2) or compound (VII) or compound (VIII) in respective reaction system, compound which oxidation is done (Ib-1) or compound (Ib-2), or compound (Ib-1) or there are times when compound (Ia-4) where furthermore  $X^a-H$  reacts to the compound (Ib-2) forms.

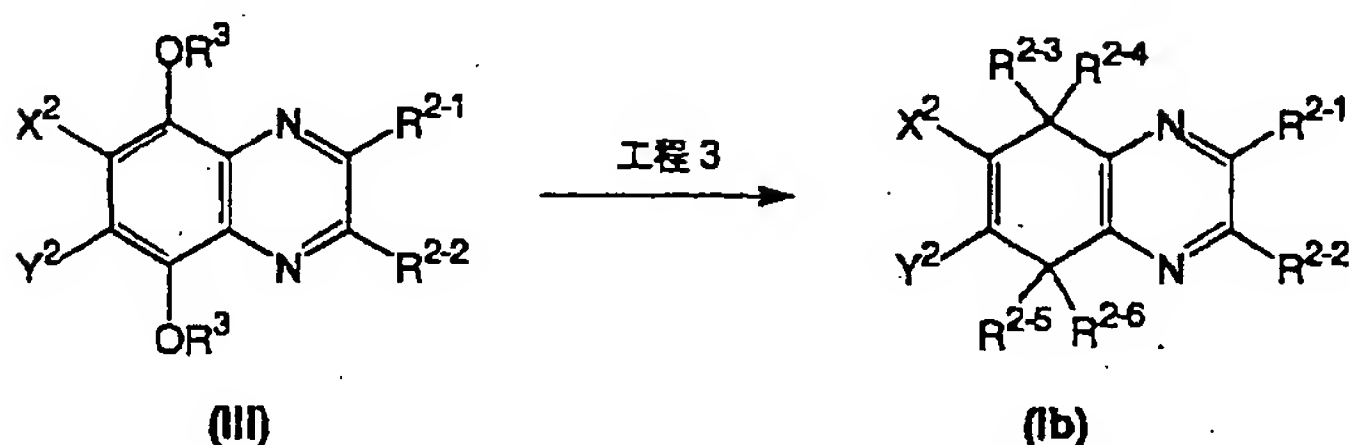
compound (Ia-1), compound (Ia-2), compound (Ib-1), compound (Ib-2), or product ratio of compound (Ia-4) changes according to substituent  $R^1$  of compound (Ib-3) and the types, amine compound of  $R^2$  or types, quantity and

温度や反応時間などの条件に応じて変化するが、適宜の条件を選択することによって所望の生成比で目的物を製造することが可能である。

また、化合物(Ib-1)又は化合物(Ib-2)中、 $X^a$  及び  $X^b$  が置換若しくは非置換の低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換の低級アルケニルチオ基、置換若しくは非置換のアリールチオ基、置換若しくは非置換のアラルキルチオ基、又は置換若しくは非置換の複素環チオ基である化合物に対してそれぞれ 1 モルの  $Y^{1a}$ -H 又は  $X^{1a}$ -H を反応させることにより、化合物(Ia)において  $X^1$  及び  $Y^1$  がそれぞれ  $X^1$  及び  $Y^2$  の定義の中の水素原子以外の基である化合物を製造することができる。

[0041]

【化 12】



(式中、 $X^2$ 、 $Y^2$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{2-2}$ 、 $R^{2-3}$ 、 $R^{2-4}$ 、 $R^{2-5}$ 、 $R^{2-6}$  及び  $R^3$  はそれぞれ前記と同義である)

[0042]

化合物(Ib)は既知あるいは既知の方法[例えば、J. Med. Chem., 18, 746 (1975)]により容易に製造できる化合物(III)を 1~20 当量のヨードベンゼン二酢酸、ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼン、又は硝酸セリウムアンモニウム等の酸化剤で処理することにより得ることができる(工程 3)。

この際、含水アセトニトリルなどの含水溶媒を用いると  $R^{2-3}$  及び  $R^{2-4}$ 、 $R^{2-5}$  及び  $R^{2-6}$  がそれぞれ一体となって酸素原子を表す化合物(Ib)が得られ、低級アルコール中あるいは低級アルコールとアセトニトリル等の混合溶媒を用いると  $R^{2-3}$  及び  $R^{2-4}$  が低級アルコキシ基であるか、あるいは  $R^{2-5}$  及び  $R^{2-6}$  が低級アルコキシ基である化合物(Ib)が得られる。

反応温度は -30~100deg C が好ましく、反応時間は通常 5 分~5 時間である。

[0043]

reaction temperature and reaction time or other condition of thiol compound, but by fact that appropriate condition is selected object compound is produced is possible densely with desired product ratio.

In addition, respectively compound (Ib-1 ) or in compound (Ib-2 ), vis-a-vis compound where  $X^a$  and  $X^b$  are substituted or unsubstituted lower alkyl thio group、substituted or unsubstituted lower alkenyl thio group、substituted or unsubstituted aryl thio group、substituted or unsubstituted aralkyl thio group、or substituted or unsubstituted heterocycle thio group the  $Y^{1a}$ -H or  $X^{1a}$ -H of 1 mole in reacting depending, compound where  $X^1$  and  $Y^1$  are respective  $X^1$  and group other than hydrogen atom in midst of definition of  $Y^2$  in compound (Ia ) can be produced.

[0041]

<production method 2>

[Chemical Formula 12]

(In Formula,  $X^2$ 、 $Y^2$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{2-2}$ 、 $R^{2-3}$ 、 $R^{2-4}$ 、 $R^{2-5}$ 、 $R^{2-6}$  and  $R^3$  respective description above and are synonymous. )

[0042]

It can acquire compound (Ib ) compound (III ) which can be produced easily with known or known method by treating with iodo benzene diacetic acid、bis (trifluoro acetoxy ) iodo benzene、or cerium ammonium nitrate or other oxidant of 1 - 20 equivalent (step 3 ).

In this case, when water-containing acrylonitrile or other containing water solvent is used,  $R^{2-3}$  and  $R^{2-4}$ 、 $R^{2-5}$  and  $R^{2-6}$  compound (Ib ) which displays oxygen atom respectively as one unit is acquired, when it uses in or lower alcohol and acetonitrile or other mixed solvent the lower alcohol,  $R^{2-3}$  and  $R^{2-4}$  are lower alkoxy group, or or compound (Ib ) where  $R^{2-5}$  and  $R^{2-6}$  are lower alkoxy group is acquired.

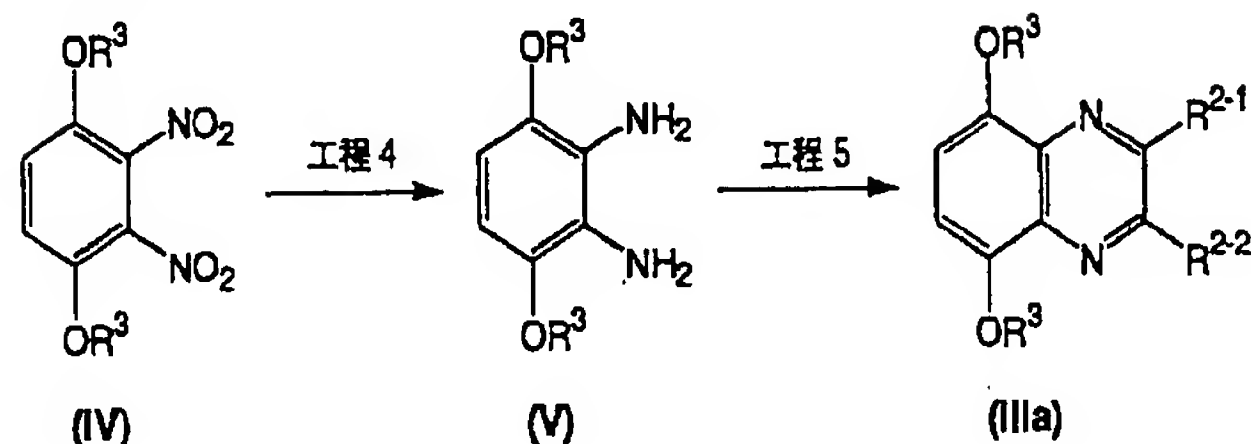
reaction temperature - 30 - 100 deg C is desirable, reaction time is usually 5 min~5 hours.

[0043]

上記製造法において出発原料として用いられる化合物(IIIa)は例えば以下の方法により製造できる。

【0044】

【化 13】



(式中、 $R^{2-1}$ 、 $R^{2-2}$  及び  $R^3$  はそれぞれ前記と同義である)

【0045】

工程 4

化合物(V)は、既知あるいは既知の方法により容易に合成できる化合物(IV)を適当な還元方法により還元することにより合成できる。

還元方法は通常ニトロ基の還元に使われる還元方法であればいずれでもよく、例えばパラジウム、白金等の触媒存在下に水素添加又はヒドラジン処理する方法、酸性条件下での亜鉛、スズ等の単体金属(還元剤)による還元方法等が用いられる。

水素添加反応では 0.1~1 当量の触媒存在下、反応温度は 0~150deg C が好ましく、反応時間は通常 10 分~5 時間である。

また、単体金属による還元反応においては、1~50 当量の還元剤存在下、反応温度は 0~100deg C が好ましく、反応時間は通常 10 分~10 時間である。

【0046】

工程 5

化合物(IIIa)は化合物(V)をメタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタン等の溶媒中、 $R^{2-1}$ COCOR $^{2-2}$ (式中、 $R^{2-1}$  及び  $R^{2-2}$  はそれぞれ前記と同義である)で表される 1~5 当量のジカルボニル化合物で処理することによって得ることができる。

反応温度は 0~100deg C が好ましく、反応は通常 5 分~5 時間で終了する。

<production method 3> in above-mentioned production method it can produce compound (IIIa) which is used as starting material with method below for example .

【0044】

[Chemical Formula 13]

(In Formula,  $R^{2-1}$ 、 $R^{2-2}$  and  $R^3$  respective description above and are synonymous. )

【0045】

step 4

It can synthesize compound (V), by reducing compound (IV) which can be synthesized easily with known or known method with suitable reducing method .

As for reducing method if it is a reducing method which usually is used for the reduction of nitro group, method of being good whichever, under for example palladium, platinum or other catalyst existing hydrogenated or hydrazine treating. It can use reducing method etc with zinc, tin or other unit metal (reductant) under acidic condition.

With hydrogenation reaction under catalyst existing of 0.1 - 1 equivalent, as for reaction temperature 0 - 150 deg C are desirable, reaction time is usually 10 min~5 hours.

In addition, under reductant existing of 1 - 50 equivalent, reaction temperature 0 - 100 deg C is desirable with unit metal regarding reduction reaction, reaction time is usually 10 min~10 hours.

【0046】

step 5

compound (IIIa) in methanol, ethanol, acetonitrile, tetrahydrofuran, ether, dioxane, dimethylformamide, chloroform, dichloromethane or other solvent, can acquire compound (V) by fact that it treats with di carbonyl compound of 1 - 5 equivalent which are displayed with the  $R^{2-1}$ COCOR $^{2-2}$  (In Formula,  $R^{2-1}$  and  $R^{2-2}$  respective description above and are synonymous. ).

reaction temperature 0 - 100 deg C is desirable, reaction ends with usually 5 min~5 hours.

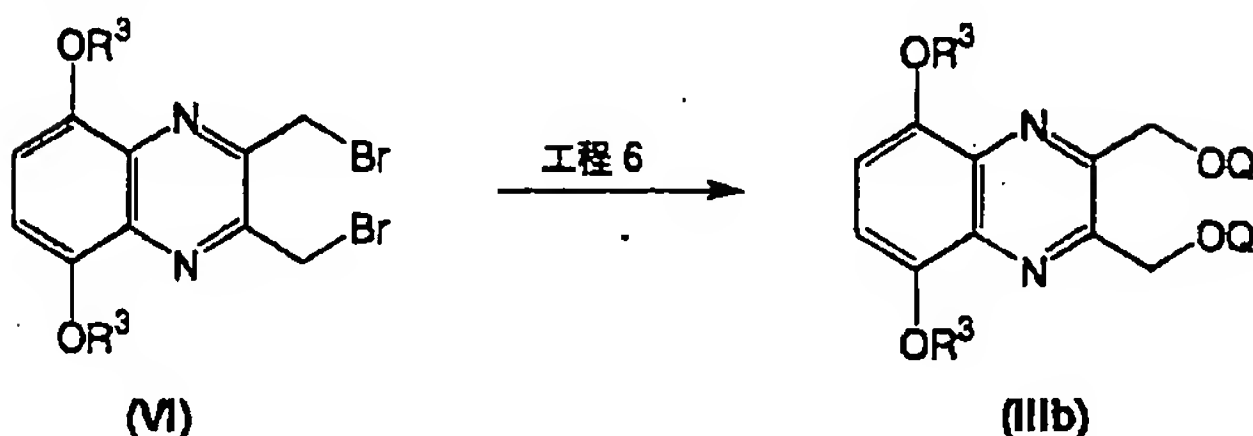


[0047]

化合物(IIIa)のうち  $R^2-^1$  及び  $R^2-^2$  が置換若しくは非置換のアリールオキシメチル基である化合物(IIIb)は化合物(VI)から以下の工程で製造することもできる。

[0048]

【化 14】



(式中、 $R^3$  は前記と同義であり、Q は置換若しくは非置換のアリール基を表す)

[0049]

工程 6

化合物(III)のうち  $R^2-^1$  及び  $R^2-^2$  が置換若しくは非置換のアリールオキシアルキル基である化合物(IIIb)は公知の化合物(VI)[例えば、J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1, 2443 (1996)]をアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の不活性溶媒に溶かし、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、2~50 当量の Q-OH(式中、Q は前記と同義である)で表される化合物と反応させることによって合成できる。

用いる塩基の量は 1~50 当量、反応温度は 0~100deg C が好ましく、反応は通常 5 分~10 時間である。

[0050]

化合物(Ia)又は化合物(Ib)の製造において、 $X^1$ 、 $Y^1$ 、 $R^1$ 、 $R^1-^1$ 、 $R^1-^2$ 、 $X^2$ 、 $Y^2$ 、 $R^2$ 、 $R^2-^1$ 、 $R^2-^2$ 、 $R^2-^3$ 、 $R^2-^4$ 、 $R^2-^5$  及び  $R^2-^6$  等の官能基の変換は、上記工程以外にも公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、R・C・ラロック(Larock)著(1989年)]によっても行うことができる。

上記製造法における生成物の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせて行うことができる。

[0047]

<production method 4>compound compound (IIIb) where inside  $R^2-^1$  and  $R^2-^2$  of (IIIa) are substituted or unsubstituted aryloxy methyl group can also produce from compound (VI) with step below.

[0048]

[Chemical Formula 14]

(In Formula, as for  $R^3$  description above and being synonymous, as for Q you display substituted or unsubstituted aryl group.)

[0049]

step 6

compound (IIIb) where inside  $R^2-^1$  and  $R^2-^2$  of compound (III) are substituted or unsubstituted aryloxy alkyl group melts compound (VI) of public knowledge in acetonitrile, tetrahydrofuran, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide or other inert solvent, under potassium carbonate, sodium hydride or other base existing, can synthesize by fact that it reacts with compound which is displayed with Q-OH (In Formula, Q description above and is synonymous.) of 2 - 50 equivalent.

As for quantity of base which it uses as for 1 - 50 equivalent, reaction temperature 0 - 100 deg C are desirable, reaction is usually 5 min~10 hours.

[0050]

compound (Ia) or at time of producing compound (Ib), it converts the  $X^1$ 、 $Y^1$ 、 $R^1$ 、 $R^1-^1$ 、 $R^1-^2$ 、 $X^2$ 、 $Y^2$ 、 $R^2$ 、 $R^2-^1$ 、 $R^2-^2$ 、 $R^2-^3$ 、 $R^2-^4$ 、 $R^2-^5$  and  $R^2-^6$  or other functional group, other than above-mentioned step and with the known method, it is possible densely.

As for isolating and refining product in above-mentioned production method, method of being used with conventional organic synthesis. As needed combining for example filtration, extraction, washing, drying, concentration and crystallization, various chromatography, etc it does, it is

できる。

また、上記工程における製造中間体は、特に精製をすることなく次の反応に供することも可能である。

化合物(Ia)又は化合物(Ib)の塩を製造する場合には、上記製造法においてそれぞれの化合物の塩が得られる場合はそのまま精製すればよいが、遊離形態の化合物が得られる場合には、遊離形態の化合物を適当な溶媒に溶解又は懸濁した後、適宜の酸又は塩基を加えて形成させ、必要に応じて精製を行えばよい。

【0051】

上記式(I)で表される化合物は医薬の有効成分として、好ましくは抗腫瘍剤の有効成分として有用である。

本発明の医薬の好ましい態様の一つは、化合物(Ia)及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含むことを特徴としている。

また、本発明の医薬の好ましい別の態様は、化合物(Ib)及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含むことを特徴としている。

本発明の医薬は、抗腫瘍剤として、例えば、白血病、悪性リンパ腫、骨髄腫などの非固形癌、あるいは胃癌、食道癌、大腸癌、直腸癌、膵臓癌、肝臓癌、腎臓癌、膀胱癌、肺癌、子宮癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、皮膚癌、脳腫瘍などの固形癌の治療に用いることができる。

【0052】

本発明の医薬としては、有効成分である上記物質をそのまま投与してもよいが、一般的には、有効成分である上記の物質と1又は2以上の製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で投与することが望ましい。

このような医薬組成物は、それ自体製剤学の分野で周知又は慣用の方法に従って製造することが可能である。

また、医薬組成物の形態の本発明の医薬には、他の医薬の有効成分が1又は2以上含まれていてもよい。

possibly densely.

In addition, process intermediate in above-mentioned step offering to the following reaction without refining especially is possible.

When compound (Ia) or salt of compound (Ib) is produced, when the salt of respective compound is acquired in above-mentioned production method, if it should have refined that way, but when compound of the free form is acquired, forming compound of free form melting or the suspension after doing, including appropriate acid or base in suitable solvent, It should have refined according to need.

[0051]

compound which is displayed with above Formula (I) is useful as active ingredient of pharmaceutical, as active ingredient of preferably antitumor drug.

one of embodiment where pharmaceutical of this invention is desirable the compound (Ia) and includes substance which in pharmacological is chosen from the acceptable its salt, and those hydrate and group which consists of solvent affinitive substance as the active ingredient densely it has made feature.

In addition, another embodiment where pharmaceutical of this invention is desirable compound (Ib) and includes substance which in pharmacological is chosen from acceptable its salt, and those hydrate and group which consists of solvent affinitive substance as active ingredient densely it has made feature.

You can use pharmaceutical of this invention, for example leukemia, malignant lymphoma, myeloma or other non-solid cancer, or the treatment of stomach cancer, esophagus cancer, carcinoma of the colon, rectal cancer, pancreatic cancer, liver cancer, kidney cancer, bladder cancer, lung cancer, uterine cancer, ovarian cancer, breast cancer, prostate cancer, skin cancer, brain tumor or other solid cancer as antitumor drug.

[0052]

As pharmaceutical of this invention, it is possible to prescribe the above-mentioned substance which is a active ingredient that way, but it prescribes with above-mentioned substance and form generally, is a active ingredient of pharmaceutical composition which includes additive for formulation of 1 and 2 or more densely it is desirable.

Known fact or following to usual method with field of that itself formulation science, produces this kind of pharmaceutical composition, is possible densely.

In addition, active ingredient of other pharmaceutical 1 and 2 or more may be included by pharmaceutical of this invention of form of pharmaceutical composition.

なお、本発明の医薬は、ヒトを含む哺乳類動物に適用可能である。

## 【0053】

本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口又は非経口投与のいずれかから治療及び/又は予防のために最も効果的な投与経路を適宜選択することができる。

非経口投与としては、気道内、直腸内、皮下、筋肉内、及び静脈内などの投与経路を挙げることができる。

経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、溶液剤、カプセル剤、又は懸濁剤などを挙げることができ、非経口投与に適する製剤の例としては、例えば、注射剤、点滴剤、吸入剤、噴霧剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤などを挙げることができる。

## 【0054】

経口投与に適する液体製剤の製造には、例えば、水、蔗糖、ソルビット、果糖などの糖類;ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類;ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類;p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤などの製剤用添加物を用いることができる。

また、カプセル剤、錠剤、又は顆粒剤などの固形製剤の製造には、例えば、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニットなどの賦形剤;澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤;ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤;ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤;脂肪酸エステルなどの界面活性剤;グリセリンなどの可塑剤を用いることができる。

## 【0055】

非経口投与に適する製剤のうち注射剤や点滴剤などの血管内投与用製剤は、好ましくはヒト血液と等張の水性媒体を用いて調製することができる。

例えば、注射剤は、塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液の混合物から選ばれる水性溶媒を用い、常法に従って適当な助剤とともに溶液、懸濁液、又は分散液として調製することができる。

腸内投与のための坐剤は例えばカカオ脂、水素化脂肪又は水素化カルボン酸などの担体を用いて調製することができる。

Furthermore, pharmaceutical of this invention is applicable in mammalian animal which includes human.

## [0053]

administration route of pharmaceutical of this invention especially cannot be limited, from any of oral or parenteral dosage most can select effective administration route appropriately because of treatment and/or prevention.

As parenteral administration, inside air passage, intrarectal, subcutaneous, intramuscular, and intravenous or other administration route can be listed.

for example tablets, granule, fine granule, powder, syrup, solution medicine, capsules, or suspension etc is listed as example of formulation which is suited for oral dosage, it is possible densely, it can list for example injectable, drip, inhalant, spray, suppository, transdermal medicine and transmucosal absorption medicine etc as example of formulation which is suited for parenteral administration.

## [0054]

for example water, sucrose, sorbit, fructose or other saccharides; polyethylene glycol, propylene glycol or other glycols; sesame oil, olive oil, soybean oil or other oil; additive for p-hydroxybenzoic acid ester or other antiseptic or other formulation can be used to production of liquid formulation which is suited for oral dosage.

In addition, for example lactose, fructose, sucrose, mannitol or other diluting agent; starch, sodium alginate or other disintegrating agent; magnesium stearate, talc or other lubricant; polyvinyl alcohol, hydroxypropyl cellulose, gelatin or other binder; fatty acid ester or other surfactant; glycerin or other plasticizer can be used to production of capsules, tablets, or the granule or other solid preparation.

## [0055]

It can manufacture inside injectable of formulation which is suited for parenteral administration and formulation for drip or other intravascular dosage, making use of aqueous medium of preferably human blood and isotonic.

Following to conventional method, making use of aqueous solvent which is chosen from mixture of salt solution, fructose solution, or saline and fructose solution, it can manufacture for example injectable, with suitable auxiliary agent as solution, suspension, or dispersion.

It can manufacture suppository for prescribing inside intestine making use of for example cacao butter, hydrogenated lipid or hydrogenated carboxylic acid or other

噴霧剤は、ヒトの口腔及び気道粘膜を刺激せず、かつ有効成分である上記の物質を微細な粒子として分散させて吸収を促進することのできる担体を用いて調製することができる。

このような担体として、例えば、乳糖又はグリセリンなどを用いることができる。

有効成分である上記物質及び用いる担体の性質により、エアロゾルやドライパウダーなどの形態の製剤として調製することができる。

非経口用の製剤の製造には、例えば、希釈剤、香料、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される 1 又は 2 以上の製剤用添加物を用いることができる。

なお、本発明の医薬の形態及びその製造方法は上記に具体的に説明したものに限定されることはない。

#### 【0056】

本発明の医薬の投与量及び投与頻度は特に限定されず、有効成分である上記物質の種類、治療すべき腫瘍の種類、投与経路、患者の年齢及び体重、症状、及び疾病の重篤度などの種々の条件に応じて適宜選択することが可能である。

例えば、成人一日あたり 0.01~200 mg/kg 程度を一日一回又は数日から数週間に一回の割合で投与することができるが、投与量及び投与頻度はこの特定の例に限定されることはない。

また、本発明の医薬は他の抗腫瘍剤と組み合わせることで用いることができ、一般的には、作用機序の異なる数種類の抗腫瘍剤と組み合わせることで用いることが好ましい。

#### 【0057】

##### 【実施例】

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

実施例中の化合物番号は前記表中の化合物番号に対応している。

また、各化合物の物理化学データは、以下の機

support.

spray does not stimulate oral cavity or air passage mucosa of human, dispersing above-mentioned substance which at same time is a active ingredient as microscopic particle, promoting absorption is possible and can manufacture making use of support.

As this kind of support, for example lactose or glycerin etc can be used.

It can manufacture with above-mentioned substance and property is a active ingredient of support which which is used, as formulation of aerosol and dry powder or other form.

additive for formulation of 1 and 2 or more which are selected from the for example diluent, fragrance, antiseptic, diluting agent, disintegrating agent, lubricant, binder, surfactant, plasticizer etc can be used to production of formulation for parenteral.

Furthermore, as for form or its manufacturing method of pharmaceutical of this invention there are not times when it is limited in those which are explained concretely on description above.

#### 【0056】

dose or dosage frequency of pharmaceutical of this invention especially are not limited, it selects it is possible appropriately densely types, treatment of above-mentioned substance which is a active ingredient according to severity or other various condition of age and body weight, disease, and disease of types, administration route, patient of tumor which it should do.

for example adult one sunlight 0.01 - 200 mg/kg extent from once per day or several days can be prescribed to several weeks at one-time ratio, but as for dose or dosage frequency there are not times when it is limited as this specific example.

In addition, be able to use pharmaceutical of this invention combining with the other antitumor drug, generally, it uses combining with antitumor drug of several types where action mechanism differs it is desirable densely.

#### 【0057】

##### [Working Example(s)]

Below, this invention furthermore is explained concretely with Working Example, but as for range of this invention there are not times when it is limited in these Working Example.

compound number in Working Example corresponds to compound number of aforementioned in the table.

In addition, it measured physical chemistry data of each



器類によって測定した。

<sup>1</sup>H NMR: JEOL Alpha 400 (400 MHz), JEOL Lambda 300 (300 MHz); FABMS: JEOL JMS-HX110.なお、以下の実施例において、通常の後処理とは下記の反応後処理を表す。

各工程の反応終了後、必要に応じて反応液に水、酸、緩衝液等を加え、酢酸エチル、クロロホルム、エーテル等の非水溶性溶媒で抽出する。

抽出液は水、食塩水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥し、溶媒留去する。

#### [0058]

##### 実施例 1: 化合物 1

実施例 50 で得られる化合物 68 (5.0 mg, 0.0086 mmol) をクロロホルム (3.0 ml) 及びメタノール (1.0 ml) に溶解し、ハイドロサルファイトナトリウム (10 mg, 0.057 mmol) を加え室温で 20 分間攪拌した。

通常の後処理後薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) で精製し、化合物 1 (2.0 mg, 収率 40%) を得た。

FABMS m/z: 587 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5.00 (s, 4H), 5.49 (s, 4H), 6.85-7.50 (m, 22H)

#### [0059]

##### 実施例 2: 化合物 2 及び化合物 3

実施例 50 で得られる化合物 68 (150 mg, 0.26 mmol) をアセトニトリル (7.0 ml) 及びリン酸バッファー (pH 7, 2.0 ml) に溶解し、2-ジメチルアミノエタンチオール塩酸塩 (74 mg, 0.52 mmol) を加え室温で 1.5 時間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) で精製し、化合物 2 (5.0 mg, 収率 3%) 及び化合物 3 (33 mg, 収率 16%) を得た。

化合物 2

compound 2

FABMS m/z: 690 (M+H)<sup>+</sup>

FABMS m/z: 690 (M+H) +

compound, with equipment below.

Furthermore <sup>1</sup>H nmr: JEOL Alpha 400 (400 MHz), JEOL Lambda 300 (300 MHz); FABMS: JEOL JMS-HX110. , conventional post-treatment the below-mentioned reaction post-treatment is displayed in Working Example below.

After reaction termination of each step, in according to need reaction mixture it extracts with ethylacetate, chloroform, ether or other water insoluble solvent including water and acid, buffer etc.

extracted liquid dries after washing, with anhydrous sodium sulfate, etc with such as water and saline solvent removal does.

#### [0058]

##### Working Example 1: compound 1

chloroform (3.0 ml) and it melted compound 68 (5.0 mg, 0.0086 mmol) which is acquired with the Working Example 50 in methanol (1.0 ml), 20 min it agitated with room temperature including hydrosulfite sodium (10 mg, 0.057 mmol).

It refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=9/1) after conventional post-treatment, acquired compound 1 (2.0 mg, yield 40%).

FABMS m/z: 587 (M+H) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); de ppm: 5.00 (s, 4H), 5.49 (s, 4H), 6.85 - 7.50 (m, 22H)

#### [0059]

##### Working Example 2: compound 2 and compound 3

acetonitrile (7.0 ml) and it melted compound 68 (150 mg, 0.26 mmol) which is acquired with the Working Example 50 in phosphate buffer (pH 7, 2.0 ml), 1.5 hours it agitated with room temperature 2-dimethylamino ethanethiol acetate including (74 mg, 0.52 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=9/1), compound 2 (5.0 mg, yield 3%) and acquired compound 3 (33 mg, yield 16%).

(t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.00 (s, 4H), 5.50 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.80-6.95 (m, 9H), 7.24-7.45 (m, 12H)

(t, J = 6.7 Hz, 2H) 2.99 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.00 (s, 4H), 5.50 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.80 - 6.95 (m, 9H), 7.24 - 7.45 (m, 12H)

化合物3

compound 3

FABMS m/z: 793 (M+H)+

FABMS m/z: 793 (M+H) +

2 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 3.07 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 4.98 (s, 4H), 5.56 (s, 4H), 6.78-6.95 (m, 8H), 7.25-7.44 (m, 10H)

2 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 3.07 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 4.98 (s, 4H), 5.56 (s, 4H), 6.78 - 6.95 (m, 8H), 7.25 - 7.44 (m, 10H)

【0060】

実施例 3: 化合物 4 及び化合物 5

実施例 50 で得られる化合物 68 (11 mg, 0.019 mmol) をアセトニトリル (3.0 ml) 及びリン酸バッファ (pH 7, 0.5 ml) に溶解し、2-メルカプトエタノール (2.7  $\mu$ l, 0.038 mmol) を加え室温で 30 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=95/5) で精製し、化合物 4 (2.5 mg, 収率 20%) 及び化合物 5 (3.2 mg, 収率 23%) を得た。

[0060]

Working Example 3: compound 4 and compound 5

acetonitrile (3.0 ml) and it melted compound 68 (11 mg, 0.019 mmol) which is acquired with the Working Example 50 in phosphate buffer (pH 7, 0.5 ml), 30 min it agitated with room temperature 2-mercaptoethanol including (2.7  $\mu$ l, 0.038 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=95/5), compound 4 (2.5 mg, yield 20%) and acquired compound 5 (3.2 mg, yield 23%).

化合物4

compound 4

FABMS m/z: 663 (M+H)+

FABMS m/z: 663 (M+H) +

z, 2H), 3.48 (brs, 1H), 3.73 (m, 2H), 5.00 (s, 4H), 5.47 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.80-6.95 (m, 8H), 7.20-7.45 (m, 11H)

z, 2H), 3.48 (brs, 1H), 3.73 (m, 2H), 5.00 (s, 4H), 5.47 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.80 - 6.95 (m, 8H), 7.20 - 7.45 (m, 11H)

化合物5

compound 5

FABMS m/z: 739 (M+H)+

FABMS m/z: 739 (M+H) +

z, 4H), 3.62 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 5.00 (s, 4H), 5.50 (s, 4H), 6.85-6.95 (m, 8H), 7.25-7.45 (m, 10H)

z, 4H), 3.62 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 5.00 (s, 4H), 5.50 (s, 4H), 6.85 - 6.95 (m, 8H), 7.25 - 7.45 (m, 10H)

## 【0061】

## 実施例 4:化合物 6

実施例 50 で得られる化合物 68(19 mg, 0.033 mmol)をアセトニトリル(3.0ml)及びリン酸バッファ(pH7, 0.5 ml)に溶解し、4-アミノチオフェノール(4.1 mg, 0.033 mmol)を加え室温で2時間撹拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=97/3)で精製し、化合物 6(8.0 mg, 収率 34%)を得た。

FABMS m/z: 710 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.83 (brs, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.63-6.73 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.80-6.95 (m, 8H), 7.25-7.50 (m, 12H)

## 【0062】

## 実施例 5:化合物 7 及び化合物 37

実施例 25 で得られる化合物 36(37 mg, 0.081 mmol)をアセトニトリル(5.0ml)及びリン酸バッファ(pH7, 1.0 ml)に溶解し、4-アミノチオフェノール(10.2 mg, 0.081 mmol)を加え室温で20分間撹拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=97/3)で精製し、化合物 7(8.0 mg, 収率 17%)及び化合物 37(7.4 mg, 収率 16%)を得た。

## [0061]

## Working Example 4: compound 6

acetonitrile (3.0 ml ) and it melted compound 68 (19 mg, 0.033 mmol ) which is acquired with the Working Example 50 in phosphate buffer (pH 7, 0.5 ml ), 2 hours it agitated with room temperature 4 -amino thiophenol including (4.1 mg, 0.033 mmol ).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=97/3 ), acquired compound 6 (8.0 mg, yield 34% ).

FABMS m/z: 710 (M+H ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> );de ppm: 3.83 (brs, 2H ), 4.99 (s, 2H ), 5.00 (s, 2H ), 5.43 (s, 2H ), 5.46 (s, 2H ), 6.63 - 6.73(m, 2H ), 6.77 (s, 1H ), 6.80 - 6.95 (m, 8H ), 7.25 - 7.50 (m, 12H )

## [0062]

## Working Example 5: compound 7 and compound 37

acetonitrile (5.0 ml ) and it melted compound 36 (37 mg, 0.081 mmol ) which is acquired with the Working Example 25 in phosphate buffer (pH 7, 1.0 ml ), 20 min it agitated with room temperature 4 -amino thiophenol including (10.2 mg, 0.081 mmol ).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=97/3 ), compound 7 (8.0 mg, yield 17% ) andacquired compound 37 (7.4 mg, yield 16% ).

## 化合物7

## compound 7

FABMS m/z: 582 (M+H)<sup>+</sup>

FABMS m/z: 582 (M+H ) +

1.50-1.57 (m, 4H), 2.48-2.55 (m, 4H), 4.88 (brs, 2H), 5.47 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.73 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.85-7.11 (m, 8H), 7.37 (m, 2H)

1.50 - 1.57 (m, 4H ), 2.48 - 2.55 (m, 4H ), 4.88 (brs, 2H ), 5.47 (s, 2H ), 5.50 (s, 2H ), 6.73 (m, 2H ), 6.77 (s, 1H ), 6.85 - 7.11 (m, 8H ), 7.37 (m, 2H )

## 化合物37

## compound 37

FABMS m/z: 581 (M+2H)<sup>+</sup>

FABMS m/z: 581 (M+2H ) +

z, 3H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.50-1.70 (m, 4H), 2.40-2.52 (m, 4H), 4.02 (brs, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.70-7.32 (m, 12H)

【0063】

実施例 6: 化合物 8 及び化合物 18

5,8-ジメトキシ-2,3-ジフェニルキノキサリン (13 mg, 0.038 mmol) をアセトニトリル (5.0 ml) に溶解し、水 (1.0 ml) 及び硝酸ニアンモニウムセリウム (IV) (42 mg, 0.076 mmol) を加え 0 deg C で 20 分間攪拌した。

通常の後処理を行ない 2,3-ジフェニル-5,8-キノキサリンジオンを得た。

FABMS m/z: 314 (M+2H)<sup>+</sup>

上記で得られた粗精製の 2,3-ジフェニル-5,8-キノキサリンジオンをアセトニトリル (5.0 ml) 及びリン酸バッファー (pH 7, 1.0 ml) に溶解し、4-アミノチオフェノール (4.9 mg, 0.038 mmol) を加え室温で 10 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=97/3) で精製し、化合物 8 (3.0 mg, 収率 18%) 及び化合物 18 (3.0 mg, 収率 18%) を得た。

z, 3H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.50 - 1.70 (m, 4H), 2.40 - 2.52 (m, 4H), 4.02 (brs, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.70 - 7.32 (m, 12H)

[0063]

Working Example 6: compound 8 and compound 18

5 and 8 -dimethoxy-2, 3- biphenyl quinoxaline it melted (13 mg, 0.038 mmol) in acetonitrile (5.0 ml), 20 min it agitated with 0 deg C water (1.0 ml) and including diammonium cerium nitrate (IV) (42 mg, 0.076 mmol).

conventional post-treatment was done and 2 and 3 -biphenyl-5,8-quinoxaline dion were acquired.

FABMS m/z: 314 (M+2H)<sup>+</sup>

Of crude purification which is acquired at description above acetonitrile (5.0 ml) and it melted 2 and 3 -biphenyl-5,8-quinoxaline dion in phosphate buffer (pH 7, 1.0 ml), 10 min it agitated with room temperature 4 -amino thiophenol including (4.9 mg, 0.038 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=97/3), compound 8 (3.0 mg, yield 18%) and acquired compound 18 (3.0 mg, yield 18%).

化合物 8

compound 8

FABMS m/z: 438 (M+H)<sup>+</sup>

FABMS m/z: 438 (M+H)<sup>+</sup>

70 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.44 (brs, 1H), 6.35-7.51 (m, 12H)

70 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.44 (brs, 1H), 6.35 - 7.51 (m, 12H)

化合物 18

compound 18

FABMS m/z: 437 (M+2H)<sup>+</sup>

FABMS m/z: 437 (M+2H)<sup>+</sup>

42 (s, 1H), 6.77 (m, 2H), 7.25-7.63 (m, 12H)

42 (s, 1H), 6.77 (m, 2H), 7.25 - 7.63 (m, 12H)

【0064】

実施例 7: 化合物 9 及び化合物 10

2-メチル-5,8-ジメトキシキノキサリン (15 mg,

[0064]

Working Example 7: compound 9 and compound 10

2 -methyl-5,8-dimethoxy quinoxaline it melted (15 mg, 0.094

0.094 mmol)をアセトニトリル(2.0 ml)に溶解し、水(0.2 ml)及び硝酸ニアンモニウムセリウム(IV)(102 mg, 0.19 mmol)を加え 0deg Cで 10 分間攪拌した。

通常の後処理を行ない 2-メチル-5,8-キノキサリンジオン (5 mg, 収率 31%)を得た。

上記で得られた 2-メチル-5,8-キノキサリンジオン(10 mg, 0.057 mmol)をアセトニトリル(6.0 ml)及びリン酸バッファー(pH7, 2.0 ml)に溶解し、4-アミノチオフェノール(7.2 mg, 0.057 mmol)を加え室温で 20 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=97/3)で精製し、化合物 9 及び化合物 10 の混合物(5.0 mg, 収率 30%)を得た。

化合物 9 及び化合物 10 の位置異性体比は約 4:1 であった。

FABMS m/z: 298 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: major 2.82 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 4.01 (brs, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 8.84 (d, J = 0.7 Hz, 1H)

[0065]

実施例 8: 化合物 11

2,3-ジメチル-5,8-キノキサリンジオン(28 mg, 0.15 mmol)をアセトニトリル(5.0 ml)及びリン酸バッファー(pH7, 1.0 ml)に溶解し、4-アミノチオフェノール(19 mg, 0.15 mmol)を加え室温で 1 時間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=97/3)で精製し、化合物 11(13 mg, 収率 27%)を得た。

FABMS m/z: 313 (M+2H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.69 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.85 (brs, 2H), 6.68 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.34 (m, 2H)

[0066]

実施例 9: 化合物 12

2,3-ビス(ブロモメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (32 mg, 0.086 mmol)をアセトニトリル (5.0 ml)に溶解し、水(1.0 ml)及び硝酸ニアンモニウムセリウム(IV)(94 mg, 0.17 mmol)を加え室温で 10 分間攪拌した。

mmol.) in acetonitrile (2.0 ml), 10 min it agitated with 0 deg C water (0.2 ml) and including diammonium cerium nitrate (IV) (102 mg, 0.19 mmol).

conventional post-treatment was done and 2-methyl-5,8-quinoxaline dion (5 mg, yield 31%) was acquired.

2-methyl-5,8-quinoxaline dion where it acquires at description above acetonitrile (6.0 ml) and it melted (10 mg, 0.057 mmol) in phosphate buffer (pH 7, 2.0 ml), 20 min it agitated with room temperature 4-amino thiophenol including (7.2 mg, 0.057 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=97/3), acquired mixture (5.0 mg, yield 30%) of compound 9 and compound 10.

positional isomer ratio of compound 9 and compound 10 was approximately 4:1.

FABMS m/z: 298 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); de ppm: major 2.82 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 4.01 (brs, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 8.84 (d, J = 0.7 Hz, 1H)

[0065]

Working Example 8: compound 11

2 and 3-dimethyl-5,8-quinoxaline dion acetonitrile (5.0 ml) and it melted (28 mg, 0.15 mmol) in phosphate buffer (pH 7, 1.0 ml), 1 hour it agitated with room temperature 4-amino thiophenol including (19 mg, 0.15 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=97/3), acquired compound 11 (13 mg, yield 27%).

FABMS m/z: 313 (M+2H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); de ppm: 2.69 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.85 (brs, 2H), 6.68 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.34 (m, 2H)

[0066]

Working Example 9: compound 12

2 and 3-bis (bromomethyl) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline it melted (32 mg, 0.086 mmol) in acetonitrile (5.0 ml), 10 min it agitated with room temperature water (1.0 ml) and including the diammonium cerium nitrate (IV) (94 mg, 0.17 mmol).



通常の後処理を行ない化合物 12 を定量的に得た。

FABMS m/z: 347 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.91 (s, 4H), 7.25 (s, 2H)

[0067]

実施例 10: 化合物 13

2,3-ビス(ブロモメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (100 mg, 0.27 mmol) をアセトニトリル (100 ml) に溶解し、β-ナフトール (96 mg, 0.67 mmol) 及び炭酸カリウム (75 mg, 0.54 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。

通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 98 / 2) で精製し、2,3-ビス(2-ナフトキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (112 mg, 0.22 mmol, 収率 83%) を得た。

FABMS m/z: 503 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.10 (s, 6H), 5.75 (s, 4H), 7.09 (s, 2H), 7.11-7.15 (m, 3H), 7.28-7.41 (m, 4H), 7.61-7.78 (m, 7H)

[0068]

上記で得られた 2,3-ビス(2-ナフトキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (100 mg, 0.20 mmol) をアセトニトリル (30 ml) と水 (6.0 ml) の混合溶媒に溶解し、硝酸ニアンモニウムセリウム(IV) (218 mg, 0.40 mmol) を加え室温で 30 分間攪拌した。

通常の後処理後、濃縮により 2,3-ビス(2-ナフトキシメチル)-5,8-キノキサリンジオン (107 mg, 0.23 mmol) を得た。

[0069]

上記で得られた 2,3-ビス(2-ナフトキシメチル)-5,8-キノキサリンジオン (38mg, 0.081 mmol) をアセトニトリル (3.0 ml) に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (9.0 μl, 0.081 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。

反応混合物を濃縮乾燥し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 13 (4.5 mg, 0.0081 mmol, 収率 11%) を得た。

FABMS m/z: 559 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.30 (s, 6H), 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.23-3.28 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.71

conventional post-treatment was done and compound 12 was acquired in quantitative.

FABMS m/z: 347 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ ppm: 4.91 (s, 4H), 7.25 (s, 2H)

[0067]

Working Example 10: compound 13

2 and 3 -bis (bromomethyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline it melted (100 mg, 0.27 mmol) in acetonitrile (100 ml), overnight it agitated with room temperature the; be -naphthol (96 mg, 0.67 mmol) and including potassium carbonate (75 mg, 0.54 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with silica gel chromatography (chloroform /methanol = 98 / 2), 2 and 3 -bis (2 -naphthoxy methyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline acquired (112 mg, 0.22 mmol, yield 83%).

FABMS m/z: 503 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ ppm: 4.10 (s, 6H), 5.75 (s, 4H), 7.09 (s, 2H), 7.11 - 7.15 (m, 3H), 7.28 - 7.41 (m, 4H), 7.61 - 7.78 (m, 7H)

[0068]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (2 -naphthoxy methyl) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline acetonitrile (30 ml) with it melted (100 mg, 0.20 mmol) in mixed solvent of water (6.0 ml), 30 min it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV) (218 mg, 0.40 mmol).

2 and 3 -bis (2 -naphthoxy methyl) - 5 and 8 -quinoxaline dion (107 mg, 0.23 mmol) was acquired after the conventional post-treatment, with concentration.

[0069]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (2 -naphthoxy methyl) - 5 and 8-quinoxaline dion it melted (38 mg, 0.081 mmol) in acetonitrile (3.0 ml), 20 min it agitated with the room temperature including N, N- dimethyl ethylenediamine (9.0 μl, 0.081 mmol).

reaction mixture concentration and drying was done, residue which is acquired was refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10), compound 13 (4.5 mg, 0.0081 mmol, yield 11%) was acquired.

FABMS m/z: 559 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ ppm: 2.30 (s, 6H), 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.23 - 3.28 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.71 (brs, 1H), 7.08 - 7.20 (m,

(brs,1H), 7.08-7.20 (m, 2H), 7.23-7.43 (m, 5H), 7.61-7.73 (m, 7H)

[0070]

実施例 11: 化合物 14

2,3-ビス(ブロモメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (100 mg, 0.27 mmol) をアセトニトリル (100 ml) に溶解し、 $\alpha$ -ナフトール (96 mg, 0.67 mmol) 及び炭酸カリウム (75 mg, 0.54 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。

通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 98 / 2) で精製し、2,3-ビス(1-ナフトキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (129 mg, 0.22 mmol, 収率 95%) を得た。

FABMS m/z: 503 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 4.10 (s, 6H), 5.83 (s, 4H), 6.83 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.60-7.77 (m, 2H), 8.08-8.11 (m, 2H)

[0071]

上記で得られた 2,3-ビス(1-ナフトキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (129 mg, 0.27 mmol) をアセトニトリル (30 ml) と水 (6.0 ml) の混合溶媒に溶解し、硝酸ニアンモニウムセリウム(IV) (296 mg, 0.54 mmol) を加え室温で 5 分間攪拌した。

通常の後処理後、濃縮により 2,3-ビス(1-ナフトキシメチル)-5,8-キノキサリンジオン (107 mg, 0.23 mmol) を得た。

[0072]

上記で得られた 2,3-ビス(1-ナフトキシメチル)-5,8-キノキサリンジオン (79 mg, 0.17 mmol) をアセトニトリル (35 ml) に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (18  $\mu$ l, 0.17 mmol) を加え、室温で 45 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 14 (2.9 mg, 0.0050 mmol, 収率 2.9%) を得た。

FABMS m/z: 559 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.31 (s, 6H), 2.67 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.01-3.49 (m, 2H), 5.78 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.75 (brs, 1H), 6.79-6.82 (m, 3H), 7.20-7.47 (m, 6H),

2H), 7.23 - 7.43 (m, 5H), 7.61 - 7.73 (m, 7H)

[0070]

Working Example 11: compound 14

2 and 3 -bis (bromomethyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline it melted (100 mg, 0.27 mmol) in acetonitrile (100 ml), overnight it agitated with room temperature the;  $\alpha$ -naphthol (96 mg, 0.67 mmol) and including potassium carbonate (75 mg, 0.54 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with silica gel chromatography (chloroform /methanol = 98/2), 2 and 3 -bis (1 -naphthoxy methyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline acquired (129 mg, 0.22 mmol, yield 95%).

FABMS m/z: 503 (M+H) <sup><sup>+</sup></sup>

<sup><sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 4.10 (s, 6H), 5.83 (s, 4H), 6.83 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.60 - 7.77 (m, 2H), 8.08 - 8.11 (m, 2H)</sup>

[0071]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (1 -naphthoxy methyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline acetonitrile (30 ml) with it melted (129 mg, 0.27 mmol) in mixed solvent of water (6.0 ml), 5 min it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV) (296 mg, 0.54 mmol).

2 and 3 -bis (1 -naphthoxy methyl) - 5 and 8 -quinoxaline dion (107 mg, 0.23 mmol) was acquired after the conventional post-treatment, with concentration.

[0072]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (1 -naphthoxy methyl) - 5 and 8 -quinoxaline dion it melted (79 mg, 0.17 mmol) in acetonitrile (35 ml), 45 min it agitated with the room temperature including N, N- dimethyl ethylenediamine (18  $\mu$ l, 0.17 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10), acquired compound 14 (2.9 mg, 0.0050 mmol, yield 2.9%).

FABMS m/z: 559 (M+H) <sup><sup>+</sup></sup>

<sup><sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 2.31 (s, 6H), 2.67 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.01 - 3.49 (m, 2H), 5.78 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.75 (brs, 1H), 6.79 - 6.82 (m, 3H), 7.20 - 7.47 (m, 6H), 7.75 - 7.79 (m, 2H), 8.06 - 8.11 (m,</sup>

7.75-7.79 (m, 2H), 8.06-8.11(m, 3H)

【0073】

実施例 12: 化合物 15

1,4-ジメトキシ-2,3-ジニトロベンゼン (1.0 g, 4.4 mmol) をエタノール (150 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩撹拌した。

反応終了後セライトろ過し、ろ液にジクロロメタン (30 ml) に溶解させたジ(2-ピリジル)ジケトン (1.1 g, 5.3 mmol, 1.2 eq.) を加え、さらに室温で 2 時間撹拌した。

反応混合物を濃縮乾燥し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 2 / 1 ~ 酢酸エチルのみで溶出) で精製し、2,3-ビス(2-ピリジル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (582 mg, 1.7 mmol, 収率 32%) を得た。

FABMS m/z: 345 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.68 (s, 6H), 7.07 (s, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.78-7.84 (m, 2H), 8.04-8.07 (m, 2H), 8.31-8.32 (m, 2H)

【0074】

上記で得られた 2,3-ビス(2-ピリジル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (54 mg, 0.16 mmol) をアセトニトリル (30 ml) と水 (5.0 ml) の混合溶媒に溶解し、硝酸ニアンモニウムセリウム(IV) (176 mg, 0.32 mmol) を加え室温で 30 分間撹拌した。

通常の後処理後、濃縮により 2,3-ビス(2-ピリジル)-5,8-キノキサリンジオン (40 mg, 0.13 mmol) を得た。

上記で得られた 2,3-ビス(2-ピリジル)-5,8-キノキサリンジオン (40 mg, 0.13 mmol) をアセトニトリル (15 ml) に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (8.9 μl, 0.081 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 15 (18 mg, 0.045 mmol, 収率 28%) を得た。

FABMS m/z: 401 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.31 (s, 6H), 2.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.25-3.31 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.71 (brs, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.83-7.88 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.20-8.23 (m, 1H), 8.27-8.31 (m, 2H)

3H)

【0073】

Working Example 12: compound 15

1 and 4 -dimethoxy-2, 3- dinitrobenzene it melted (1.0 g, 4.4 mmol) in ethanol (150 ml), overnight it agitated with room temperature under hydrogen atmosphere including 10% palladium-carbon (100 mg).

celite filtration after reaction termination it did, furthermore 2 hours it agitated with room temperature including di (2 -pyridyl) diketone (1.1 g, 5.3 mmol, 1.2 eq.) which is melted in dichloromethane (30 ml) in filtrate.

reaction mixture concentration and drying was done, residue which is acquired was refined with silica gel chromatography (Liquates with only ethylacetate / hexane = 2 / 1 ~ ethylacetate), 2 and 3 -bis (2 -pyridyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline (582 mg, 1.7 mmol, yield 32%) was acquired.

FABMS m/z: 345 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); de ppm: 4.68 (s, 6H), 7.07 (s, 2H), 7.19 - 7.23 (m, 2H), 7.78 - 7.84 (m, 2H), 8.04 - 8.07 (m, 2H), 8.31 - 8.32 (m, 2H)

【0074】

2 and 3 -bis where it acquires at description above (2 -pyridyl) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline acetonitrile (30 ml) with it melted (54 mg, 0.16 mmol) in mixed solvent of water (5.0 ml), 30 min it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV) (176 mg, 0.32 mmol).

2 and 3 -bis (2 -pyridyl) - 5 and 8 -quinoxaline dion (40 mg, 0.13 mmol) was acquired after the conventional post-treatment, with concentration.

2 and 3 -bis where it acquires at description above (2 -pyridyl) - 5 and 8-quinoxaline dion it melted (40 mg, 0.13 mmol) in acetonitrile (15 ml), 1 hour it agitated with the room temperature including N, N- dimethyl ethylenediamine (8.9 μl, 0.081 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform / methanol = 90 / 10), acquired compound 15 (18 mg, 0.045 mmol, yield 28%).

FABMS m/z: 401 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); de ppm: 2.31 (s, 6H), 2.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.25 - 3.31 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.71 (brs, 1H), 7.23- 7.27 (m, 2H), 7.83 - 7.88 (m, 2H), 8.09 - 8.11 (m, 1H), 8.20 - 8.23 (m, 1H), 8.27 - 8.31 (m, 2H)



[0075]

実施例 13: 化合物 16 及び化合物 17

1,4-ジメトキシ-2,3-ジニトロベンゼン (1.0 g, 4.4 mmol) をエタノール (150 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩撹拌した。

反応終了後セライトろ過し、ろ液にジクロロメタン (30 ml) に溶解させたジ(2-フリル)ジケトン (1.0 g, 5.3 mmol) を加え、さらに室温で 2 時間撹拌した。

反応混合物を濃縮乾燥し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルムのみ) で精製し、2,3-ビス(2-フリル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (591 mg, 1.8 mmol, 収率 35%) を得た。

FABMS m/z: 323 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.06 (s, 6H), 6.53-6.54 (m, 2H), 6.66-6.68 (m, 2H), 7.00 (s, 2H), 7.60-7.61 (m, 2H)

[0076]

上記で得られた 2,3-ビス(2-フリル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (40 mg, 0.13 mmol) をアセトニトリル (30 ml) と水 (6.0 ml) の混合溶媒に溶解し、硝酸ニアンモニウムセリウム(IV) (144 mg, 0.26 mmol) を加え室温で 30 分間撹拌した。

通常の後処理後、濃縮により化合物 16 (44 mg, 0.15 mmol) を得た。

FABMS m/z: 294 (M+2H)<sup>+</sup>

[0077]

上記で得られた化合物 16 (44 mg, 0.15 mmol) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (17 μl, 0.15 mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 17 (4.0 mg, 0.010 mmol, 収率 8.0%) を得た。

FABMS m/z: 379 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.30 (s, 6H), 2.64 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.23-3.28 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 6.58-6.60 (m, 2H), 6.67 (brs, 1H), 7.01 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.61-7.63 (m, 2H)

[0078]

[0075]

Working Example 13: compound 16 and compound 17

1 and 4 -dimethoxy-2, 3- dinitrobenzene it melted (1.0 g, 4.4 mmol) in ethanol (150 ml), overnight it agitated with room temperature under hydrogen atmosphere including 10% palladium-carbon (100 mg).

celite filtration after reaction termination it did, furthermore 2 hours it agitated with room temperature including di (2 -furil) diketone (1.0 g, 5.3 mmol) which is melted in dichloromethane (30 ml) in filtrate.

reaction mixture concentration and drying was done, residue which is acquired was refined with silica gel chromatography (Only chloroform), 2 and 3 -bis (2 -furil) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline (591 mg, 1.8 mmol, yield 35%) was acquired.

FABMS m/z: 323 (M+H) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); de ppm: 4.06 (s, 6H), 6.53 - 6.54 (m, 2H), 6.66 - 6.68 (m, 2H), 7.00 (s, 2H), 7.60 - 7.61 (m, 2H)

[0076]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (2 -furil) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline acetonitrile (30 ml) with it melted (40 mg, 0.13 mmol) in mixed solvent of water (6.0 ml), 30 min it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV) (144 mg, 0.26 mmol).

compound 16 (44 mg, 0.15 mmol) was acquired after conventional post-treatment, with concentration.

FABMS m/z: 294 (M+2H) <sup>+</sup>

[0077]

It melted compound 16 (44 mg, 0.15 mmol) which is acquired at description above in the acetonitrile (10 ml), 10 min it agitated with room temperature including N, N-dimethyl ethylenediamine (17 μl, 0.15 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform / methanol = 90 / 10), acquired compound 17 (4.0 mg, 0.010 mmol, yield 8.0%).

FABMS m/z: 379 (M+H) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); de ppm: 2.30 (s, 6H), 2.64 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.23 - 3.28 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 6.58 - 6.60 (m, 2H), 6.67 (brs, 1H), 7.01 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.61 - 7.63 (m, 2H)

[0078]

## 実施例 14: 化合物 19 及び化合物 20

1,4-ジメトキシ-2,3-ジニトロベンゼン (100 mg, 0.44 mmol) をエタノール (100 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (25 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。

反応終了後セライトろ過し、ビス(3-ブロモベンジル)ジケトン (162 mg, 0.44 mmol) を加え、さらに室温で一晩攪拌した。

反応混合物を濃縮乾燥し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 4 ~ 酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 21 で溶出) で精製し、2,3-ビス(3-ブロモフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (108 mg, 0.27 mmol, 収率 50%) を得た。

FABMS m/z: 501 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.01 (s, 6H), 6.99 (s, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.79-7.81 (m, 2H)

[0079]

上記で得られた 2,3-ビス(3-ブロモフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (28 mg, 0.057 mmol) をアセトニトリル (5.0 ml) と水 (1.0 ml) の混合溶媒に溶解し、硝酸二アンモニウムセリウム(IV) (47 mg, 0.086 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。

通常の後処理後、濃縮により化合物 19 (22 mg, 0.047 mmol) を得た。

FABMS m/z: 473 (M+3H)<sup>+</sup>

[0080]

上記で得られた化合物 19 (22 mg, 0.047 mmol) をアセトニトリル (6 ml) に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (5.1 μl, 0.047 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 20 (11 mg, 0.019 mmol, 収率 33%) を得た。

FABMS m/z: 557 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.31 (s, 6H), 2.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.25-3.31 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.73 (brs, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.84-7.88 (m, 2H)

[0081]

## 実施例 15: 化合物 21 及び化合物 22

## Working Example 14: compound 19 and compound 20

1 and 4 -dimethoxy-2, 3- dinitrobenzene it melted (100 mg, 0.44 mmol) in ethanol (100 ml), 3 hours it agitated with room temperature under hydrogen atmosphere including 10% palladium-carbon (25 mg).

celite filtration after reaction termination it did, furthermore overnight it agitated with room temperature including bis (3 -bromo benzyl) diketone (162 mg, 0.44 mmol).

reaction mixture concentration and drying was done, residue which is acquired was refined with silica gel chromatography (It liquates with ethylacetate / hexane = 1/4 ~ ethylacetate / hexane = 1 / 21), 2 and 3 -bis (3 -bromophenyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline (108 mg, 0.27 mmol, yield 50%) was acquired.

FABMS m/z: 501 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); de ppm: 4.01 (s, 6H), 6.99 (s, 2H), 7.04 - 7.09 (m, 2H), 7.20 - 7.22 (m, 2H), 7.41 - 7.44 (m, 2H), 7.79 - 7.81 (m, 2H)

[0079]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (3 -bromophenyl) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline acetonitrile (5.0 ml) with it melted (28 mg, 0.057 mmol) in mixed solvent of water (1.0 ml), 1 hour it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV) (47 mg, 0.086 mmol).

compound 19 (22 mg, 0.047 mmol) was acquired after conventional post-treatment, with concentration.

FABMS m/z: 473 (M+3H)<sup>+</sup>

[0080]

It melted compound 19 (22 mg, 0.047 mmol) which is acquired at description above in the acetonitrile (6 ml), 1 hour it agitated with room temperature including N, N-dimethyl ethylenediamine (5.1 μl, 0.047 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform / methanol = 90 / 10), acquired compound 20 (11 mg, 0.019 mmol, yield 33%).

FABMS m/z: 557 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); de ppm: 2.31 (s, 6H), 2.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.25 - 3.31 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.73 (brs, 1H), 7.14 - 7.23 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.53 - 7.57 (m, 2H), 7.84 - 7.88 (m, 2H)

[0081]

## Working Example 15: compound 21 and compound 22

1,4-ジメトキシ-2,3-ジニトロベンゼン (1.0 g, 4.4 mmol) をエタノール (350 ml) に溶解させ、10% パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。

反応終了後セライトろ過し、ろ液にビス(4-ブロモベンジル)ジケトン (1.6 g, 4.4 mmol) を加え、さらに室温で一晩攪拌した。

反応混合物を濃縮乾燥し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、2,3-ビス(4-ブロモフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (650 mg, 1.3 mmol, 収率 30%) を得た。

FABMS m/z: 503 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.06 (s, 6H), 7.04 (s, 2H), 7.40-7.44 (m, 4H), 7.47-7.50 (m, 4H)

[0082]

上記で得られた 2,3-ビス(4-ブロモフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (28mg, 0.060 mmol) をアセトニトリル (5.0 ml) と水 (1.0 ml) の混合溶媒に溶解し、硝酸ニアンモニウムセリウム(IV) (49 mg, 0.090 mmol) を加え室温で 10 分間攪拌した。

通常の後処理後、濃縮により化合物 21 (38 mg, 0.081 mmol) を得た。

FABMS m/z: 473 (M+3H)<sup>+</sup>

上記で得られた化合物 21 (38 mg, 0.081 mmol) をアセトニトリル (6 ml) に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (8.9 μl, 0.081 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 22 (12 mg, 0.022 mmol, 収率 36%) を得た。

FABMS m/z: 556 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.30 (s, 6H), 2.65 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.24-3.30 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.71 (brs, 1H), 7.43-7.52 (m, 8H)

[0083]

実施例 16: 化合物 23

実施例 22 で得られる 2,3-ビス(4-フェニルエチニルフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (2.4 mg, 0.0046 mmol) をメタノール (1.5 ml) と酢酸エチル (1 ml) の混合溶媒に溶解し、10% パラジウム炭素 (2.4 mg) 及び酢酸 (2.5 μl, 0.46 mmol) を加え、水素雰囲気下室温で 3 日間攪拌した。

1 and 4 -dimethoxy-2, 3- dinitrobenzene melting (1.0 g, 4.4 mmol) in ethanol (350 ml), overnight it agitated with room temperature under hydrogen atmosphere including 10% palladium-carbon (100 mg).

celite filtration after reaction termination it did, to filtrate furthermore overnight it agitated with room temperature including bis (4 -bromo benzyl) diketone (1.6 g, 4.4 mmol).

reaction mixture concentration and drying was done, residue which is acquired was refined with silica gel chromatography (chloroform), 2 and 3 -bis (4 -bromophenyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline (650 mg, 1.3 mmol, yield 30%) was acquired.

FABMS m/z: 503 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); de ppm: 4.06 (s, 6H), 7.04 (s, 2H), 7.40 - 7.44 (m, 4H), 7.47 - 7.50 (m, 4H)

[0082]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (4 -bromophenyl) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline acetonitrile (5.0 ml) with it melted (28 mg, 0.060 mmol) in mixed solvent of water (1.0 ml), 10 min it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV) (49 mg, 0.090 mmol).

compound 21 (38 mg, 0.081 mmol) was acquired after conventional post-treatment, with concentration.

FABMS m/z: 473 (M+3H)<sup>+</sup>

It melted compound 21 (38 mg, 0.081 mmol) which is acquired at description above in the acetonitrile (6 ml), 1 hour it agitated with room temperature including N, N-dimethyl ethylenediamine (8.9 μl, 0.081 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform / methanol = 90 / 10), acquired compound 22 (12 mg, 0.022 mmol, yield 36%).

FABMS m/z: 556 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); de ppm: 2.30 (s, 6H), 2.65 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.24 - 3.30 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.71 (brs, 1H), 7.43- 7.52 (m, 8H)

[0083]

Working Example 16: compound 23

2 and 3 -bis where it is acquired with Working Example 22 (4 -phenyl ethynyl phenyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline methanol (1.5 ml) with it melted (2.4 mg, 0.0046 mmol) in mixed solvent of ethylacetate (1 ml), 3-day period it agitated with room temperature under hydrogen atmosphere 10% palladium-carbon (2.4 mg) and including acetic acid (2.5 μl, 0.46 mmol).

反応混合液をセライトろ過し、ろ液を濃縮乾燥し、2,3-ビス(4-フェネチルフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (2.5 mg, 0.0046 mmol, 定量的) を得た。

FABMS m/z: 551 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.92 (s, 8H), 4.01 (s, 6H), 6.99 (s, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.15-7.29 (m, 10H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 4H)

【0084】

上記で得られた 2,3-ビス(4-フェネチルフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン(2.5 mg, 0.0046 mmol)をアセトニトリル (2.0 ml)と水 (0.4 ml)の混合溶媒に溶解し、硝酸ニアンモニウムセリウム(IV) (5.0 mg, 0.0092 mmol)を加え室温で2時間攪拌した。

通常の後処理後、濃縮により 2,3-ビス(4-フェネチルフェニル)-5,8-キノキサリンジオン (3.0 mg, 0.0058 mmol)を得た。

【0085】

上記で得られた 2,3-ビス(4-フェネチルフェニル)-5,8-キノキサリンジオン (3.0mg, 0.0058 mmol) をアセトニトリル (3.0 ml) に溶解し、N-(2-アミノエチル)モルホリン (1.5 μl, 0.011 mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 95 / 5)で精製し、化合物 23 (1.0 mg, 0.0015 mmol, 収率 33%)を得た。

FABMS m/z: 649 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.50-2.53 (m, 4H), 2.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.93 (s, 8H), 3.25-3.26 (m, 2H), 3.71-3.73 (m, 4H), 5.97 (s, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.09-7.18 (m, 4H), 7.21-7.39 (m, 10H), 7.47-7.54 (m, 4H)

【0086】

実施例 17: 化合物 24 及び化合物 26

実施例 20 で得られる 2,3-ビス(4-アセトキシフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (59 mg, 0.13 mmol) をメタノール (10 ml)とジクロロメタン (3.0 ml)の混合溶媒に溶解し、炭酸カリウム (36 mg, 0.26 mmol) を加え室温で2時間攪拌した。

通常の後処理後、濃縮により 2,3-ビス(4-ヒドロキシフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (51

mg, 0.46 mmol )

reaction mixture celite filtration was done, filtrate concentration and drying was done, 2 and 3-bis (4 -phenethyl phenyl ) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline (2.5 mg, 0.0046 mmol, quantitative ) was acquired.

FABMS m/z: 551 (M+H ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> );δ ppm: 2.92 (s, 8H ), 4.01 (s, 6H ), 6.99 (s, 2H ), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 4H ), 7.15 - 7.29 (m, 10H ), 7.46(d, J = 8.1 Hz, 4H )

【0084】

2 and 3 -bis where it acquires at description above (4 -phenethyl phenyl ) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline acetonitrile (2.0 ml ) with it melted (2.5 mg, 0.0046 mmol ) in mixed solvent of water(0.4 ml ), 2 hours it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV ) (5.0 mg, 0.0092 mmol ).

2 and 3 -bis (4 -phenethyl phenyl ) - 5 and 8 -quinoxaline dion (3.0 mg, 0.0058 mmol ) was acquired after the conventional post-treatment, with concentration.

【0085】

2 and 3 -bis where it acquires at description above (4 -phenethyl phenyl ) - 5 and 8-quinoxaline dion it melted (3.0 mg, 0.0058 mmol ) in acetonitrile (3.0 ml ), overnight it agitated with room temperature including N- (2 -aminoethyl ) morpholine (1.5 ;μ l, 0.011 mmol ).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 95 / 5 ), acquired compound 23 (1.0 mg, 0.0015 mmol, yield 33% ).

FABMS m/z: 649 (M+H ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> );δ ppm: 2.50-2.53 (m, 4H ), 2.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H ), 2.93 (s, 8H ), 3.25 - 3.26 (m, 2H ), 3.71 - 3.73(m, 4H ), 5.97 (s, 1H ), 6.94 (brs, 1H ), 7.09 - 7.18 (m, 4H ), 7.21 - 7.39 (m, 10H ), 7.47 - 7.54 (m, 4H )

【0086】

Working Example 17: compound 24 and compound 26

2 and 3 -bis where it is acquired with Working Example 20 (4 -acetoxy phenyl ) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline methanol (10 ml ) with it melted (59 mg, 0.13 mmol ) in mixed solvent of dichloromethane (3.0 ml ), 2 hours it agitated with room temperature including potassium carbonate (36 mg, 0.26 mmol ).

2 and 3 -bis (4 -hydroxyphenyl ) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline (51 mg, 0.14 mmol, quantitative ) was acquired



mg, 0.14 mmol, 定量的) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.05 (s, 6H), 6.76-6.80 (m, 4H), 7.08 (s, 2H), 7.38-7.42 (m, 4H), 7.67 (s, 2H)

上記で得られた 2,3-ビス(4-ヒドロキシフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン(15 mg, 0.041 mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、ベンジルブロミド (19 μl, 0.16 mmol) と炭酸カリウム (34 mg, 0.25 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 98 / 2)で精製し、2,3-ビス(4-ベンジルオキシフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (21 mg, 0.037 mmol, 収率 90%)を得た。

FABMS m/z: 555 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.97 (s, 6H), 5.01 (s, 4H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 6.89 (s, 2H), 7.11-7.37 (m, 10H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 4H)

[0087]

上記で得られた 2,3-ビス(4-ベンジルオキシフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (21 mg, 0.038 mmol)をアセトニトリル (5.0 ml)と水 (1.0 ml)の混合溶媒に溶解し、硝酸ニアンモニウムセリウム(IV) (46 mg, 0.084 mmol)を加え室温で2時間攪拌した。

通常の後処理後、濃縮により化合物 24 (25 mg, 0.048 mmol)を得た。

FABMS m/z: 527 (M+3H)<sup>+</sup>

[0088]

上記で得られた化合物 24 (25 mg, 0.048 mmol)をアセトニトリル (5 ml) に溶解し、N-(2-アミノエチル)モルホリン (6.37 μl, 0.048 mmol)を加え、室温で15分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 95 / 5)で精製し、化合物 26 (10 mg, 0.015 mmol, 収率 41%)を得た。

FABMS m/z: 653 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.50-2.52 (m, 4H), 2.71-2.75 (m, 2H), 3.25-3.26 (m, 2H), 3.72-3.75 (m, 4H), 5.09 (s, 4H), 5.94 (s, 1H), 6.71 (brs, 1H), 6.91-6.95 (m, 4H), 7.33-7.42 (m, 10H), 7.57-7.64 (m, 4H)

[0089]

after the conventional post-treatment, with concentration.

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); de ppm: 4.05 (s, 6H), 6.76 - 6.80 (m, 4H), 7.08 (s, 2H), 7.38 - 7.42 (m, 4H), 7.67(s, 2H)

2 and 3 -bis where it acquires at description above (4 -hydroxyphenyl) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline it melted (15 mg, 0.041 mmol) in N, N- dimethylformamide (3 ml), overnight it agitated with room temperature benzyl bromide (19;μl, 0.16 mmol) with including potassium carbonate (34 mg, 0.25 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 98/2), 2 and 3 -bis (4 -benzyloxy phenyl) - 5and 8 -dimethoxy quinoxaline acquired (21 mg, 0.037 mmol, yield 90%).

FABMS m/z: 555 (M+H) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); de ppm: 3.97 (s, 6H), 5.01 (s, 4H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 6.89 (s, 2H), 7.11 - 7.37 (m, 10H), 7.45(d, J = 8.5 Hz, 4H)

[0087]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (4 -benzyloxy phenyl) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline acetonitrile (5.0 ml) with it melted (21 mg, 0.038 mmol) in mixed solvent of water(1.0 ml), 2 hours it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV) (46 mg, 0.084 mmol).

compound 24 (25 mg, 0.048 mmol) was acquired after conventional post-treatment, with concentration.

FABMS m/z: 527 (M+3H) <sup>+</sup>

[0088]

It melted compound 24 (25 mg, 0.048 mmol) which is acquired at description above in the acetonitrile (5 ml), 15 min it agitated with room temperature including N- (2 -aminoethyl) morpholine (6.37 ;μl, 0.048 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 95 / 5), acquired compound 26 (10 mg, 0.015 mmol, yield 41%).

FABMS m/z: 653 (M+H) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); de ppm: 2.50-2.52 (m, 4H), 2.71 - 2.75 (m, 2H), 3.25 - 3.26 (m, 2H), 3.72 - 3.75 (m, 4H), 5.09 (s, 4H), 5.94 (s, 1H), 6.71 (brs, 1H), 6.91 - 6.95 (m, 4H), 7.33 - 7.42 (m, 10H), 7.57 - 7.64(m, 4H)

[0089]



## 実施例 18: 化合物 25

実施例 17 で得られた化合物 24 (18 mg, 0.033 mmol) をアセトニトリル (5 ml) に溶解し、N,N,N'-トリメチルエチレンジアミン (14  $\mu$ l, 0.033 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 25 (14 mg, 0.022 mmol, 収率 33%) を得た。

FABMS m/z: 625 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.08 (s, 6H), 2.45 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.83 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 5.09 (s, 4H), 6.05 (s, 1H), 6.90-6.94 (m, 4H), 7.30-7.41 (m, 10H), 7.55-7.61 (m, 4H)

【0090】

## 実施例 19: 化合物 27 及び化合物 28

1,4-ジメトキシ-2,3-ジニトロベンゼン (300 mg, 1.3 mmol) をエタノール (150ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (50 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。

反応終了後セライトろ過し、ろ液にジクロロメタン (6 ml) に溶解させたビス(4-エトキシカルボニルベンジル)ジケトン (470 mg, 1.6 mmol) を加え、さらに室温で 6 時間攪拌した。

反応混合物を濃縮乾燥し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルムのみ) で精製し、2,3-ビス(4-エトキシカルボニルフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (392 mg, 0.81 mmol, 収率 61%) を得た。

FABMS m/z: 487 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 4.08 (s, 6H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 7.07 (s, 2H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 4H)

【0091】

上記で得られた 2,3-ビス(4-エトキシカルボニルフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (52 mg, 0.11 mmol) をアセトニトリル (4.0 ml) と水 (1.0 ml) の混合溶媒に溶解し、硝酸二アンモニウムセリウム(IV) (155 mg, 0.28 mmol) を加え室温で 40 分間攪拌した。

通常の後処理後、濃縮により化合物 27 (52 mg, 0.11 mmol) を得た。

FABMS m/z: 457 (M+H)<sup>+</sup>

## Working Example 18: compound 25

It melted compound 24 (18 mg, 0.033 mmol) which is acquired with Working Example 17 in acetonitrile (5 ml), 1 hour it agitated with room temperature including N,N,N'-trimethyl ethylenediamine (14  $\mu$ l, 0.033 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform / methanol = 90 / 10), acquired compound 25 (14 mg, 0.022 mmol, yield 33%).

FABMS m/z: 625 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.08 (s, 6H), 2.45 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.83 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 5.09 (s, 4H), 6.05 (s, 1H), 6.90 - 6.94 (m, 4H), 7.30 - 7.41 (m, 10H), 7.55 - 7.61 (m, 4H)

[0090]

## Working Example 19: compound 27 and compound 28

1 and 4 -dimethoxy-2, 3- dinitrobenzene it melted (300 mg, 1.3 mmol) in ethanol (150 ml), 3 hours it agitated with room temperature under hydrogen atmosphere including 10% palladium-carbon (50 mg).

celite filtration after reaction termination it did, furthermore 6 hours it agitated with room temperature including bis (4 -ethoxy carbonyl benzyl) diketone (470 mg, 1.6 mmol) which is melted in dichloromethane (6 ml) in filtrate.

reaction mixture concentration and drying was done, residue which is acquired was refined with silica gel chromatography (Only chloroform), 2 and 3 -bis (4 -ethoxy carbonyl phenyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline (392 mg, 0.81 mmol, yield 61%) was acquired.

FABMS m/z: 487 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 4.08 (s, 6H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 7.07 (s, 2H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 4H)

[0091]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (4 -ethoxy carbonyl phenyl) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline acetonitrile (4.0 ml) with it melted (52 mg, 0.11 mmol) in mixed solvent of water (1.0 ml), 40 min it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV) (155 mg, 0.28 mmol).

compound 27 (52 mg, 0.11 mmol) was acquired after conventional post-treatment, with concentration.

FABMS m/z: 457 (M+H)<sup>+</sup>

[0092]

上記で得られた化合物 27 (52 mg, 0.11 mmol) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (13  $\mu$ l, 0.11 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 28 (29 mg, 0.053 mmol, 収率 48%) を得た。

FABMS m/z: 543 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 2.31 (s, 6H), 2.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.25-3.31 (m, 2H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 6.03 (s, 1H), 6.73 (brs, 1H), 7.59-7.66 (m, 4H), 7.98-8.02 (m, 4H)

[0093]

実施例 20: 化合物 29 及び化合物 30

1,4-ジメトキシ-2,3-ジニトロベンゼン (100 mg, 0.44 mmol) をエタノール (100 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (25 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。

反応終了後セライトろ過し、ビス(4-アセトキシベンジル)ジケトン (150 mg, 0.44 mmol) を加え、さらに室温で一晩攪拌した。

反応混合物を濃縮乾燥し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル /ヘキサン = 2 / 1 ~ 酢酸エチル /ヘキサン = 4 / 1 で溶出) で精製し、2,3-ビス(4-アセトキシフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (141 mg, 0.31 mmol, 収率 70%) を得た。

FABMS m/z: 459 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.29 (s, 6H), 4.06 (s, 6H), 7.02 (s, 2H), 7.06-7.09 (m, 4H), 7.57-7.60 (m, 4H)

[0094]

上記で得られた 2,3-ビス(4-アセトキシフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (30 mg, 0.066 mmol) をアセトニトリル (5.0 ml) と水 (1.0 ml) の混合溶媒に溶解し、硝酸二アンモニウムセリウム(IV) (90 mg, 0.17 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。

通常の後処理後、濃縮により化合物 29 (36 mg, 0.084 mmol) を得た。

FABMS m/z: 430 (M+2H)<sup>+</sup>

[0095]

[0092]

It melted compound 27 (52 mg, 0.11 mmol) which is acquired at description above in the acetonitrile (10 ml), 2 hours it agitated with room temperature including N, N-dimethyl ethylenediamine (13  $\mu$ l, 0.11 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10), acquired compound 28 (29 mg, 0.053 mmol, yield 48%).

FABMS m/z: 543 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 2.31 (s, 6H), 2.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.25 - 3.31 (m, 2H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 6.03 (s, 1H), 6.73 (brs, 1H), 7.59 - 7.66 (m, 4H), 7.98 - 8.02 (m, 4H)

[0093]

Working Example 20: compound 29 and compound 30

1 and 4 -dimethoxy-2, 3- dinitrobenzene it melted (100 mg, 0.44 mmol) in ethanol (100 ml), 3 hours it agitated with room temperature under hydrogen atmosphere including 10% palladium-carbon (25 mg).

celite filtration after reaction termination it did, furthermore overnight it agitated with room temperature including bis (4 -acetoxy benzyl) diketone (150 mg, 0.44 mmol).

reaction mixture concentration and drying was done, residue which is acquired was refined with silica gel chromatography (It liquates with ethylacetate /hexane = 2 / 1 ~ ethylacetate /hexane = 4 / 1), 2 and 3 -bis (4 -acetoxy phenyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline (141 mg, 0.31 mmol, yield 70%) was acquired.

FABMS m/z: 459 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.29 (s, 6H), 4.06 (s, 6H), 7.02 (s, 2H), 7.06 - 7.09 (m, 4H), 7.57 - 7.60 (m, 4H)

[0094]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (4 -acetoxy phenyl) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline acetonitrile (5.0 ml) with it melted (30 mg, 0.066 mmol) in mixed solvent of water (1.0 ml), 1 hour it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV) (90 mg, 0.17 mmol).

compound 29 (36 mg, 0.084 mmol) was acquired after conventional post-treatment, with concentration.

FABMS m/z: 430 (M+2H)<sup>+</sup>

[0095]

上記で得られた化合物 29 (36 mg, 0.084 mmol) をアセトニトリル (6 ml) に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (9.3  $\mu$ l, 0.085 mmol) を加え、室温で 90 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 30 (15 mg, 0.028 mmol, 収率 43%) を得た。

FABMS m/z: 515 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.29 (s, 6H), 2.65 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.69 (brs, 1H), 7.08-7.12 (m, 4H), 7.59-7.67 (m, 4H)

[0096]

実施例 21: 化合物 31

実施例 14 で得られた 2,3-ビス(3-ブロモフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (60 mg, 0.12 mmol) とテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)(140 mg, 0.12 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶解しアルゴン雰囲気下室温で 30 分間攪拌した後、ヨウ化銅 (23 mg, 0.12 mmol) とトリエチルアミン (167  $\mu$ l, 1.2 mmol) 及びエチニルベンゼン (40  $\mu$ l, 0.36 mmol) を加え 6 時間加熱還流した。

反応混合液をセライトろ過し、ろ液を濃縮乾燥し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル /ヘキサン = 1 / 2) で精製し、2,3-ビス(3-フェニルエチニルフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (25 mg, 0.048 mmol) を得た。

FABMS m/z: 543 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 4.09 (s, 6H), 7.06 (s, 2H), 7.23-7.36 (m, 10H), 7.50-7.55 (m, 6H), 7.93-7.94 (m, 2H)

[0097]

上記で得られた 2,3-ビス(3-フェニルエチニルフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (5.1 mg, 0.0094 mmol) をアセトニトリル (2 ml) と水 (0.4 ml) の混合溶媒に溶解し、硝酸ニアンモニウムセリウム(IV) (10 mg, 0.018 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。

通常の後処理後、濃縮により 2,3-ビス(3-フェニルエチニルフェニル)-5,8-キノキサリンジオン (6.0 mg, 0.012 mmol) を得た。

[0098]

上記で得られた 2,3-ビス(3-フェニルエチニルフェニル)-5,8-キノキサリンジオン (6.0 mg, 0.012

mmol) which is acquired at description above in the acetonitrile (6 ml), 90 min it agitated with room temperature including N, N-dimethyl ethylenediamine (9.3  $\mu$ l, 0.085 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10), acquired compound 30 (15 mg, 0.028 mmol, yield 43%).

FABMS m/z: 515 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 2.29 (s, 6H), 2.65 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.24 - 3.29 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.69 (brs, 1H), 7.08- 7.12 (m, 4H), 7.59 - 7.67 (m, 4H)

[0096]

Working Example 2 1: compound 31

2 and 3 -bis where it acquires with Working Example 14 (3 -bromophenyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline (60 mg, 0.12 mmol) with tetrakis (triphenyl phosphine) -palladium it melted (0) (140 mg, 0.12 mmol) in N, N-dimethylformamide (8 ml) and 6 hours heating and refluxing it did 30 min after agitating, copper iodide (23 mg, 0.12 mmol) with triethylamine (167  $\mu$ l, 1.2 mmol) and including ethinyl benzene (40  $\mu$ l, 0.36 mmol) with room temperature under argon atmosphere.

reaction mixture celite filtration was done, filtrate concentration and drying was done, residue which is acquired was refined with thin layer chromatography (ethylacetate /hexane = 1 / 2), 2 and 3 -bis (3 -phenyl ethinyl phenyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline (25 mg, 0.048 mmol) was acquired.

FABMS m/z: 543 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 4.09 (s, 6H), 7.06 (s, 2H), 7.23 - 7.36 (m, 10H), 7.50 - 7.55 (m, 6H), 7.93 - 7.94 (m, 2H)

[0097]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (3 -phenyl ethinyl phenyl) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline acetonitrile (2 ml) with it melted (5.1 mg, 0.0094 mmol) in mixed solvent of water (0.4 ml), 2 hours it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV) (10 mg, 0.018 mmol).

2 and 3 -bis (3 -phenyl ethinyl phenyl) - 5 and 8 -quinoxaline dion (6.0 mg, 0.012 mmol) was acquired after the conventional post-treatment, with concentration.

[0098]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (3 -phenyl ethinyl phenyl) - 5 and 8-quinoxaline dion it melted (6.0 mg,

mmol) をアセトニトリル (3.0 ml) に溶解し、N-(2-アミノエチル)モルホリン (1.8  $\mu$ l, 0.012 mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 95 / 5)で精製し、化合物 31 (3.0 mg, 0.0052 mmol, 収率 53%)を得た。

FABMS m/z: 641 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.52-2.55(m, 4H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.30-3.32 (m, 2H), 3.75-3.77 (m, 4H), 6.03 (s, 1H), 6.79 (brs, 1H), 7.29-7.30 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 7H), 7.52-7.58 (m, 7H), 7.95-8.00 (m, 2H)

[0099]

#### 実施例 22: 化合物 32

実施例 15 で得られた 2,3-ビス(4-ブロモフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (30 mg, 0.060 mmol)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)(35 mg, 0.030 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解しアルゴン雰囲気下室温で 30 分間攪拌した後、ヨウ化銅 (13 mg, 0.060 mmol)とトリエチルアミン (85  $\mu$ l, 0.60 mmol) 及びエチニルベンゼン (20  $\mu$ l, 0.18 mmol, 3.0eq) を加え 6 時間加熱還流した。

反応混合液をセライトろ過し、ろ液を濃縮乾燥し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル /ヘキサン = 1 / 4)で精製し、2,3-ビス(4-フェニルエチニルフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (16 mg, 0.030 mmol, 収率 50%)を得た。

FABMS m/z: 543 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 4.08 (s, 6H), 7.04 (s, 2H), 7.34-7.37 (m, 6H), 7.48-7.58 (m, 12H)

[0100]

上記で得られた 2,3-ビス(4-フェニルエチニルフェニル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (17 mg, 0.030 mmol)をアセトニトリル (15 ml)、水 (4.0 ml)及びジクロロメタン (1.0 ml)の混合溶媒に溶解し、硝酸ニアンモニウムセリウム(IV) (82 mg, 0.15 mmol)を加え室温で 1 時間攪拌した。

通常の後処理後、濃縮により 2,3-ビス(4-フェニルエチニルフェニル)-5,8-キノキサリンジオン (19 mg, 0.037mmol)を得た。

[0101]

上記で得られた 2,3-ビス(4-フェニルエチニルフェニル)-5,8-キノキサリンジオン (19 mg, 0.037

0.012 mmol) in acetonitrile (3.0 ml), overnight it agitated with room temperature including N-(2-aminoethyl) morpholine (1.8  $\mu$ l, 0.012 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 95 / 5), acquired compound 31 (3.0 mg, 0.0052 mmol, yield 53%).

FABMS m/z: 641 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 2.52-2.55 (m, 4H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.30-3.32 (m, 2H), 3.75-3.77 (m, 4H), 6.03(s, 1H), 6.79 (brs, 1H), 7.29-7.30 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 7H), 7.52-7.58 (m, 7H), 7.95-8.00 (m, 2H)

[0099]

#### Working Example 22: compound 32

2 and 3 -bis where it acquires with Working Example 15 (4 -bromophenyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline (30 mg, 0.060 mmol) with tetrakis (triphenyl phosphine) -palladium it melted (0) (35 mg, 0.030 mmol) in N, N-dimethylformamide (5 ml) and 6 hours heating and refluxing it did 30 min after agitating, copper iodide (13 mg, 0.060 mmol) with triethylamine (85  $\mu$ l, 0.60 mmol) and including ethynyl benzene (20  $\mu$ l, 0.18 mmol, 3.0eq) with room temperature under argon atmosphere.

reaction mixture celite filtration was done, filtrate concentration and drying was done, residue which is acquired was refined with thin layer chromatography (ethylacetate /hexane = 1/4), 2 and 3 -bis (4 -phenyl ethynyl phenyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline (16 mg, 0.030 mmol, yield 50%) was acquired.

FABMS m/z: 543 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 4.08 (s, 6H), 7.04 (s, 2H), 7.34-7.37 (m, 6H), 7.48-7.58 (m, 12H)

[0100]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (4 -phenyl ethynyl phenyl) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline acetonitrile (15 ml), water (4.0 ml) and it melted (17 mg, 0.030 mmol) in mixed solvent of dichloromethane (1.0 ml), 1 hour it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV) (82 mg, 0.15 mmol).

2 and 3 -bis (4 -phenyl ethynyl phenyl) - 5 and 8 -quinoxaline dion (19 mg, 0.037 mmol) was acquired after the conventional post-treatment, with concentration.

[0101]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (4 -phenyl ethynyl phenyl) - 5 and 8-quinoxaline dion it melted (19 mg,



mmol)をアセトニトリル (7 ml) に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (4.0  $\mu$ l, 0.037 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 32 (3.5 mg, 0.0060 mmol, 収率 20%)を得た。

FABMS m/z: 379 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.31 (s, 6H), 2.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.71 (brs, 1H), 6.35-6.37 (m, 6H), 7.49-7.65 (m, 12H)

[0102]

実施例 23: 化合物 33 及び化合物 34

2,3-ビス(ブロモメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (100 mg, 0.27 mmol)をアセトニトリル (50 ml)に溶解し、フェノール (63 mg, 0.67 mmol) 及び炭酸カリウム (75 mg, 0.54 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。

通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 98 / 2)で精製し、2,3-ビス(フェノキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (100 mg, 0.25 mmol, 収率 92%)を得た。

FABMS m/z: 403 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 4.07 (s, 6H), 5.60 (s, 4H), 6.93-6.98 (m, 5H), 7.06 (s, 2H), 7.20-7.26 (m, 5H)

[0103]

上記で得られた 2,3-ビス(フェノキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (23 mg, 0.057 mmol)をアセトニトリル (5.0 ml)と水 (1.0 ml)の混合溶媒に溶解し、硝酸二アンモニウムセリウム(IV) (45 mg, 0.082 mmol)を加え室温で30分間攪拌した。

通常の後処理後、濃縮により化合物 33 (18 mg, 0.048 mmol)を得た。

FABMS m/z: 375 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 5.60 (s, 4H), 6.70-6.91 (m, 5H), 7.23-7.28 (m, 7H)

[0104]

上記で得られた化合物 33 (14 mg, 0.038 mmol)をアセトニトリル (2.0 ml) に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (3.7  $\mu$ l, 0.038 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 32 (3.5 mg, 0.0060 mmol, 収率 20%)を得た。

0.037 mmol) in acetonitrile (7 ml), 30 min it agitated with the room temperature including N, N- dimethyl ethylenediamine (4.0  $\mu$ l, 0.037 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10), acquired compound 32 (3.5 mg, 0.0060 mmol, yield 20%).

FABMS m/z: 379 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); $\delta$  ppm: 2. 31 (s, 6H ), 2.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H ), 3.25 - 3.30 (m, 2H ), 6.01 (s, 1H ), 6.71 (brs, 1H ), 6.35- 6.37 (m, 6H ), 7.49 - 7.65 (m, 12H )

[0102]

Working Example 2 3: compound 33 and compound 34

2 and 3 -bis (bromomethyl ) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline it melted (100 mg, 0.27 mmol ) in acetonitrile (50 ml ),overnight it agitated with room temperature phenol (63 mg, 0.67 mmol ) and including the potassium carbonate (75 mg, 0.54 mmol ).

After conventional post-treatment, it refined with silica gel chromatography (chloroform /methanol = 98 / 2), 2 and 3 -bis (phenoxy methyl ) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline acquired (100 mg, 0.25 mmol, yield 92%).

FABMS m/z: 403 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> ); $\delta$  ppm: 4.07 (s, 6H ), 5.60 (s, 4H ), 6.93 - 6.98 (m, 5H ), 7.06 (s, 2H ), 7.20 - 7.26(m, 5H )

[0103]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (phenoxy methyl ) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline acetonitrile (5.0 ml ) with it melted (23 mg, 0.057 mmol ) in mixed solvent of water(1.0 ml ), 30 min it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV ) (45 mg, 0.082 mmol ).

compound 33 (18 mg, 0.048 mmol ) was acquired after conventional post-treatment, with concentration.

FABMS m/z: 375 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> ); $\delta$  ppm: 5.60 (s, 4H ), 6.70 - 6.91 (m, 5H ), 7.23 - 7.28 (m, 7H )

[0104]

It melted compound 33 (14 mg, 0.038 mmol ) which is acquired at description above in the acetonitrile (2.0 ml ), 10 min it agitated with room temperature including N, N- dimethyl ethylenediamine (3.7  $\mu$ l, 0.038 mmol ).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10) with it melted (100 mg, 0.27 mmol ) in acetonitrile (50 ml ),overnight it agitated with room temperature phenol (63 mg, 0.67 mmol ) and including the potassium carbonate (75 mg, 0.54 mmol ).

クロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 34 (3.5 mg, 0.0080 mmol, 収率 27%)を得た。

FABMS m/z: 459 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.30 (s, 6H), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.22-3.28 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.70 (brs, 1H), 6.91-6.98 (m, 8H), 7.20-7.25 (m, 2H)

[0105]

実施例 24: 化合物 35

実施例 23 で得られた 2,3-ビス(フェノキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン(16 mg, 0.040 mmol)をアセトニトリル (5.0 ml)に溶解し、水(1.0 ml)及び硝酸ニアンモニウムセリウム(IV)(44 mg, 0.080 mmol)を加え室温で 10 分間攪拌した。

通常の後処理を行ない化合物 33 を得た。

得られた化合物 33 をアセトニトリル(7.0 ml)及びリン酸バッファー(pH7, 2.0 ml)に溶解し、4-アミノチオフェノール(5.0 mg, 0.040 mmol)を加え室温で 10 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(クロホルム/メタノール=97/3)で精製し、化合物 35(7.5 mg, 収率 38%)を得た。

FABMS m/z: 497 (M+2H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.03 (brs, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.73-7.00 (m, 8H), 7.19-7.32 (m, 6H)

[0106]

実施例 25: 化合物 36

2,3-ビス(ブロモメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン(85 mg, 0.23 mmol)をアセトニトリル(10 ml)に溶解し、4-n-プロピルフェノール(61 mg, 0.45 mmol)及び炭酸カリウム(62 mg, 0.45 mmol)を加え室温で 6 時間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(クロホルム/メタノール=98/2)で精製し、2,3-ビス(4-n-プロピルフェニルオキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン(94 mg, 収率 84%)を得た。

FABMS m/z: 487 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.58 (m, 4H), 2.49 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 4.06 (s, 6H), 5.57 (s, 4H), 6.86 (m, 2H), 7.02(m, 2H), 7.05 (s, 2H)

chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10 ), acquired compound 34 (3.5 mg, 0.0080 mmol, yield 27% ).

FABMS m/z: 459 (M+H ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> );de ppm: 2.30 (s, 6H ), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H ), 3.22 - 3.28 (m, 2H ), 5.56 (s, 2H ), 5.59 (s, 2H ), 6.00(s, 1H ), 6.70 (brs,1H ), 6.91 - 6.98 (m, 8H ), 7.20 - 7.25 (m, 2H )

[0105]

Working Example 2 4: compound 35

2 and 3 -bis where it acquires with Working Example 2 3 (phenoxy methyl ) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline it melted (16 mg, 0.040 mmol ) in acetonitrile (5.0 ml ), 10 min it agitated with room temperature the water (1.0 ml ) and including diammonium cerium nitrate (IV ) (44 mg, 0.080 mmol ).

conventional post-treatment was done and compound 33 was acquired.

aceto Ni jp9 jp11 (7.0 ml ) and it melted compound 33 which it acquires in the phosphate buffer (pH 7, 2.0 ml ), 10 min it agitated with room temperature 4 -amino thiophenol including the(5.0 mg, 0.040 mmol ).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=97/3 ), acquired compound 35 (7.5 mg, yield 38% ).

FABMS m/z: 497 (M+2H ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> );de ppm: 4.03 (brs, 2H ), 5.58 (s, 2H ), 5.59 (s, 2H ), 6.42 (s, 1H ), 6.73 - 7.00 (m, 8H ), 7.19- 7.32 (m, 6H )

[0106]

Working Example 2 5: compound 36

2 and 3 -bis (bromomethyl ) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline it melted (85 mg, 0.23 mmol ) in acetonitrile (10 ml ), 6 hours it agitated with room temperature 4 -n- propyl phenol (61 mg, 0.45 mmol ) and including potassium carbonate (62 mg, 0.45 mmol ).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=9 8/2 ), 2 and 3 -bis (4 -n- propyl phenyl oxy methyl ) - 5and 8 -dimethoxy quinoxaline acquired (94 mg, yield 84% ).

FABMS m/z: 487 (M+H ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> );de ppm: 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 6H ), 1.58 (m, 4H ), 2.49 (t, J = 7.5 Hz, 4H ), 4.06 (s, 6H ), 5.57 (s, 4H ), 6.86 (m, 2H ), 7.02 (m, 2H ), 7.05 (s, 2H )

【0107】

上記で得られた 2,3-ビス(4-n-プロピルフェニルオキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン(84 mg, 0.17 mmol)をアセトニトリル (9.0 ml)に溶解し、水(0.5ml)及び硝酸ニアンモニウムセリウム(IV)(190 mg, 0.35 mmol)を加え室温で15分間攪拌した。

通常の後処理を行ない化合物 36(65 mg, 収率 84%)を得た。

FABMS m/z: 457 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.58 (m, 4H), 2.50 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 5.57 (s, 4H), 6.85 (m, 2H), 7.03 (m, 4H), 7.23 (m, 4H)

【0108】

実施例 26: 化合物 38

実施例 25 で得られた化合物 36(24 mg, 0.053 mmol)をアセトニトリル(5.0ml)及びリン酸バッファー(pH7, 1.0 ml)に溶解し、2-ジメチルアミノエタンチオール塩酸塩(7.5 mg, 0.053 mmol)を加え室温で20分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)で精製し、化合物 38(11 mg, 収率 31%)を得た。

FABMS m/z: 665 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.57 (m, 4H), 2.37 (s, 6H), 2.36-2.52 (m, 8H), 3.08 (m, 4H), 5.59 (s, 4H), 6.80-7.05 (m, 8H)

【0109】

実施例 27: 化合物 39 及び化合物 40

2,3-ビス(ブROMOメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (100 mg, 0.27 mmol)をアセトニトリル (50 ml)に溶解し、4-シアノフェノール (81 mg, 0.67 mmol) 及び炭酸カリウム (75 mg, 0.54 mmol, 2.0 eq) を加え室温で一晩攪拌した。

通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム /メタノール = 98/ 2)で精製し、2,3-ビス(4-シアノフェノキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (113 mg, 0.25 mmol, 収率 93%)を得た。

FABMS m/z: 453 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.08 (s, 6H), 5.62 (s, 4H), 6.98-7.02 (m, 4H), 7.12 (s,

【0107】

2 and 3 -bis where it acquires at description above (4 -n-propyl phenyl oxy methyl ) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline it melted (84 mg, 0.17 mmol ) in acetonitrile (9.0 ml ), 15 min it agitated with the room temperature water (0.5 ml ) and including diammonium cerium nitrate (IV ) (190 mg, 0.35 mmol ).

conventional post-treatment was done and compound 36 (65 mg, yield 84% ) was acquired.

FABMS m/z: 457 (M+H ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> );δ ppm: 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 6H ), 1.58 (m, 4H ), 2.50 (t, J = 7.9 Hz, 4H ), 5.57 (s, 4H ), 6.85 (m, 2H ), 7.03 (m, 4H ), 7.23 (m, 4H )

【0108】

Working Example 26: compound 38

acetonitrile (5.0 ml ) and it melted compound 36 (24 mg, 0.053 mmol ) which is acquired with the Working Example 25 in phosphate buffer (pH 7, 1.0 ml ), 20 min it agitated with room temperature 2 -dimethylamino ethanethiol acetate including (7.5 mg, 0.053 mmol ).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=9/1 ), acquired compound 38 (11 mg, yield 31% ).

FABMS m/z: 665 (M+H ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> );δ ppm: 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 6H ), 1.57 (m, 4H ), 2.37 (s, 6H ), 2.36 - 2.52 (m, 8H ), 3.08 (m, 4H ), 5.59 (s, 4H ), 6.80 - 7.05 (m, 8H )

【0109】

Working Example 27: compound 39 and compound 40

2 and 3 -bis (bromomethyl ) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline it melted (100 mg, 0.27 mmol ) in acetonitrile (50 ml ),overnight it agitated with room temperature 4 -cyano phenol (81 mg, 0.67 mmol ) and including the potassium carbonate (75 mg, 0.54 mmol, 2.0 eq ).

After conventional post-treatment, it refined with silica gel chromatography (chloroform /methanol = 98/2 ), 2 and 3 -bis (4 -cyano phenoxy methyl ) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline acquired (113 mg, 0.25 mmol, yield 93% ).

FABMS m/z: 453 (M+H ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> );δ ppm: 4.08 (s, 6H ), 5.62 (s, 4H ), 6.98 - 7.02 (m, 4H ), 7.12 (s, 2H ), 7.53 -

2H), 7.53-7.58 (m, 4H)

【0110】

上記で得られた 2,3-ビス(4-シアノフェノキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (100 mg, 0.22 mmol)をアセトニトリル (30 ml)と水 (6.0 ml)の混合溶媒に溶解し、硝酸ニアンモニウムセリウム(IV) (242 mg, 0.44 mmol)を加え室温で1時間攪拌した。

通常の後処理後、濃縮により化合物 39 (103 mg, 0.24 mmol)を得た。

FABMS m/z: 422 (M+3H)<sup>+</sup>

【0111】

上記で得られた化合物 39 (33 mg, 0.078 mmol)をアセトニトリル (3.0 ml) に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (9.0  $\mu$ l, 0.078 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 40 (12 mg, 0.023 mmol, 収率 32%)を得た。

FABMS m/z: 509 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.32 (s, 6H), 2.66 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.22-3.32 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.96-7.00 (m, 4H), 7.56-7.59 (m, 4H)

【0112】

実施例 28: 化合物 41

2,3-ビス(ブROMOMETHYL)-5,8-ジメトキシキノキサリン(100 mg, 0.27 mmol)をアセトニトリル(5.0 ml)に溶解し、4-フェニルフェノール(99 mg, 0.58 mmol)及び炭酸カリウム(80 mg, 0.58 mmol)を加え室温で4時間攪拌した。

通常の後処理後、再結晶(ジクロロメタン/ジエチルエーテル/ヘキサン)で精製し、2,3-ビス(4-フェニルフェニルオキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン(100mg, 収率 67%)を得た。

FABMS m/z: 555 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 4.09 (s, 6H), 5.66 (s, 4H), 6.95-7.52 (m, 20H)

【0113】

上記で得られた 2,3-ビス(4-フェニルフェニルオキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (35 mg, 0.063 mmol)をアセトニトリル (15 ml)に溶解し、水(1.0ml) 及び硝酸ニアンモニウムセリウム(IV)(69 mg, 0.13 mmol)を加え室温で15分間攪

7.58(m, 4H )

【0110】

2 and 3 -bis where it acquires at description above (4 -cyano phenoxy methyl ) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline acetonitrile (30 ml ) with it melted (100 mg, 0.22 mmol ) in mixed solvent of water(6.0 ml ), 1 hour it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV ) (242 mg, 0.44 mmol ).

compound 39 (103 mg, 0.24 mmol ) was acquired after conventional post-treatment, with concentration.

FABMS m/z: 422 (M+3H ) <sup>+</sup>

【0111】

It melted compound 39 (33 mg, 0.078 mmol ) which is acquired at description above in the acetonitrile (3.0 ml ), 10 min it agitated with room temperature including N, N-dimethyl ethylenediamine (9.0 ;mu l, 0.078 mmol ).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10 ), acquired compound 40 (12 mg, 0.023 mmol, yield 32% ).

FABMS m/z: 509 (M+H ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> );de ppm: 2.32 (s, 6H ), 2.66 (t, J = 5.9 Hz, 2H ), 3.22 - 3.32 (m, 2H ), 5.59 (s, 2H ), 5.62 (s, 2H ), 6.03(s, 1H ), 6.80 (brs, 1H ), 6.96 - 7.00 (m, 4H ), 7.56 - 7.59 (m, 4H )

【0112】

Working Example 2 8: compound 41

2 and 3 -bis (bromomethyl ) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline it melted (100 mg, 0.27 mmol ) in acetonitrile (5.0 ml ), 4 hours it agitated with room temperature 4 -phenyl phenol (99 mg, 0.58 mmol ) and including potassium carbonate (80 mg, 0.58 mmol ).

After conventional post-treatment, it refined with recrystallization (dichloromethane/diethyl ether/hexane ), 2 and 3 -bis (4 -phenyl phenyl oxy methyl ) - 5and 8 -dimethoxy quinoxaline acquired (100 mg, yield 67% ).

FABMS m/z: 555 (M+H ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> );de ppm: 4.09 (s, 6H ), 5.66 (s, 4H ), 6.95 - 7.52 (m, 20H ) .

【0113】

2 and 3 -bis where it acquires at description above (4 -phenyl phenyl oxy methyl ) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline it melted (35 mg, 0.063 mmol ) in acetonitrile (15 ml ), 15 min it agitated with the room temperature water (1.0 ml ) and including diammonium cerium nitrate (IV ) (69 mg, 0.13



拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=97/3)で精製し、化合物 41(20 mg, 収率 60%)を得た。

FABMS m/z: 525 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5.67 (s, 4H), 6.95-7.60 (m, 20H)

[0114]

実施例 29: 化合物 42

実施例 28 で得られた化合物 41(14 mg, 0.027 mmol)をアセトニトリル(1.5ml)に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン(2.9 μl, 0.027 mmol)を加え室温で 10 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=95/5)で精製し、化合物 42(4.0 mg, 収率 24%)を得た。

FABMS m/z: 611 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.30 (s, 6H), 2.65 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.71 (br, 1H), 6.95-7.52 (m, 18H)

[0115]

実施例 30: 化合物 43

実施例 28 で得られた化合物 41(58 mg, 0.11 mmol)をアセトニトリル(2.0ml)に溶解し、4-アミノチオフェノール(14 mg, 0.027 mmol)を加え室温で 20 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=95/5)で精製し、化合物 43(16 mg, 収率 22%)を得た。

FABMS m/z: 650 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 5.67 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.70 (m, 2H), 7.10-7.70 (m, 20H)

[0116]

実施例 31: 化合物 44 及び化合物 46

2,3-ビス(ブロモメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (105 mg, 0.28 mmol)をアセトニトリル (50 ml)に溶解し、4-ベンジルフェノール (129 mg, 0.70 mmol)及び炭酸カリウム (77 mg, 0.56 mmol)を加え室温で一晩攪拌した。

通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル /ヘキサン = 4 / 1~ 2 / 1 で溶出)

mmol ) .

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=97/3 ), acquired compound 41 (20 mg, yield 60% ).

FABMS m/z: 525 (M+H ) <sup>+</sup>

<sup>1H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> );de ppm: 5.67 (s, 4H ), 6.95 - 7.60 (m, 20H )

[0114]

Working Example 2 9: compound 42

It melted compound 41 (14 mg, 0.027 mmol ) which is acquired with Working Example 2 8 in acetonitrile (1.5 ml ), 10 min it agitated with room temperature including N, N-dimethyl ethylenediamine (2.9 ;mu l, 0.027 mmol ).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=95/5 ), acquired compound 42 (4.0 mg, yield 24% ).

FABMS m/z: 611 (M+H ) <sup>+</sup>

<sup>1H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> );de ppm: 2.30 (s, 6H ), 2.65 (m, 2H ), 3.25 (m, 2H ), 5.63 (s, 2H ), 5.66 (s, 2H ), 6.01 (s, 1H ), 6.71 (br, 1H ), 6.95 - 7.52 (m, 18H )

[0115]

Working Example 30: compound 43

It melted compound 41 (58 mg, 0.1 1 mmol ) which is acquired with Working Example 2 8 in acetonitrile (2.0 ml ), 20 min it agitated with room temperature 4 -amino thiophenol including (14 mg, 0.027 mmol ).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=95/5 ), acquired compound 43 (16 mg, yield 22% ).

FABMS m/z: 650 (M+3H ) <sup>+</sup>

<sup>1H nmr (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> );de ppm: 5.67 (s, 2H ), 5.70 (s, 2H ), 5.78 (s, 2H ), 6.02 (s, 1H ), 6.70 (m, 2H ), 7.10 - 7.70(m, 20H )

[0116]

Working Example 31: compound 44 and compound 46

2 and 3 -bis (bromomethyl ) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline it melted (105 mg, 0.28 mmol ) in acetonitrile (50 ml ),overnight it agitated with room temperature 4 -benzyl phenol (129 mg, 0.70 mmol ) and including the potassium carbonate (77 mg, 0.56 mmol ).

After conventional post-treatment, it refined with silica gel chromatography (It liquates with ethylacetate /hexane = 4 / 1~

で精製し、2,3-ビス(4-ベンジルフェニルオキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (109 mg, 0.19 mmol, 収率 67%)を得た。

FABMS m/z: 583 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.88 (s, 4H), 4.06 (s, 6H), 4.71 (s, 4H), 6.84-6.88 (m, 4H), 7.01-7.04 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 7.13-7.21 (m, 5H), 7.24-7.30 (m, 5H)

[0117]

上記で得られた 2,3-ビス(4-ベンジルフェニルオキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (100 mg, 0.17 mmol)をアセトニトリル (30 ml)と水 (6.0 ml)の混合溶媒に溶解し、硝酸ニアンモニウムセリウム(IV) (188 mg, 0.34 mmol)を加え室温で 30 分間攪拌した。

通常の後処理後、濃縮により化合物 44 (113 mg, 0.20 mmol)を得た。

FABMS m/z: 552 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.98 (s, 4H), 5.55 (s, 4H), 6.82-6.86 (m, 4H), 7.05-7.08 (m, 4H), 7.13-7.31 (m, 12H)

[0118]

上記で得られた化合物 44 (21 mg, 0.038 mmol)をアセトニトリル (2 ml) に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (4.2 μl, 0.038 mmol)を加え、室温で 20 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 46 (9.1 mg, 0.014 mmol, 収率 45%)を得た。

FABMS m/z: 639 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.29 (s, 6H), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.89 (s, 4H), 5.15 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.69 (brs, 1H), 6.82-6.85 (m, 4H), 7.02-7.15 (m, 4H), 7.18-7.29 (m, 10H)

[0119]

実施例 32: 化合物 45

実施例 31 で得られた化合物 44 (33 mg, 0.059 mmol)をアセトニトリル (4.0 ml) に溶解し、ジエチルアミン (6.1 μl, 0.059 mmol)を加え、室温で 2 時間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 95 / 5)で精製し、化合物 45 (4.5 mg, 0.0040 mmol, 収率 17%)を得た。

2 / 1), 2 and 3 -bis (4 -benzyl phenyl oxy methyl ) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline acquired (109 mg, 0.19 mmol, yield 67% ).

FABMS m/z: 583 (M+H ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> );δ ppm: 3.88 (s, 4H ), 4.06 (s, 6H ), 4.71 (s, 4H ), 6.84 - 6.88 (m, 4H ), 7.01 - 7.04(m, 4H ), 7.05 (s, 1H ), 7.13 - 7.21 (m, 5H ), 7.24 - 7.30 (m, 5H )

[0117]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (4 -benzyl phenyl oxy methyl ) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline acetonitrile (30 ml ) with it melted (100 mg, 0.17 mmol ) in mixed solvent of water(6.0 ml ), 30 min it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV ) (188 mg, 0.34 mmol ).

compound 44 (113 mg, 0.20 mmol ) was acquired after conventional post-treatment, with concentration.

FABMS m/z: 552 (M+3H ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> );δ ppm: 4.98 (s, 4H ), 5.55 (s, 4H ), 6.82 - 6.86 (m, 4H ), 7.05 - 7.08 (m, 4H ), 7.13 - 7.31 (m, 12H )

[0118]

It melted compound 44 (21 mg, 0.038 mmol ) which is acquired at description above in the acetonitrile (2 ml ), 20 min it agitated with room temperature including N, N-dimethyl ethylenediamine (4.2 ;μ l, 0.038 mmol ).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10 ), acquired compound 46 (9.1 mg, 0.014 mmol, yield 45% ).

FABMS m/z: 639 (M+H ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> );δ ppm: 2.29 (s, 6H ), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H ), 3.22 - 3.27 (m, 2H ), 3.89 (s, 4H ), 5.15 (s, 2H ), 5.45(s, 2H ), 5.99 (s, 1H ), 6.69 (brs, 1H ), 6.82 - 6.85 (m, 4H ), 7.02 - 7.15 (m, 4H ), 7.18 - 7.29 (m, 10H )

[0119]

Working Example 32: compound 45

It melted compound 44 (33 mg, 0.059 mmol ) which is acquired with Working Example 31 in acetonitrile (4.0 ml ), 2 hours it agitated with room temperature including diethylamine (6.1 ;μ l, 0.059 mmol ).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol= 95 / 5 ), acquired compound 45 (4.5 mg, 0.0040 mmol, yield 17% ).

FABMS m/z: 626 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 3.59 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.75-6.86 (m, 4H), 7.02-7.05 (m, 4H), 7.13-7.29 (m, 10H)

[0120]

実施例 33: 化合物 47

実施例 31 で得られた化合物 44 (32 mg, 0.057 mmol) をアセトニトリル (4.0 ml) に溶解し、N,N,N'-トリメチルエチレンジアミン (7.3 μl, 0.057 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 47 (15 mg, 0.023 mmol, 収率 55%) を得た。

FABMS m/z: 653 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.83 (s, 6H), 2.44 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.78-3.81 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.80-6.86 (m, 4H), 7.01-7.06 (m, 4H), 7.11-7.29 (m, 10H)

[0121]

実施例 34: 化合物 48

実施例 31 で得られた化合物 44 (27 mg, 0.049 mmol) をアセトニトリル (4.0 ml) に溶解し、N,N,N'-トリエチルエチレンジアミン (8.8 μl, 0.049 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 48 (9.4 mg, 0.014 mmol, 収率 29%) を得た。

FABMS m/z: 695 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.77 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.34-2.44 (m, 4H), 2.56-2.62 (m, 2H), 3.50 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.76-3.80 (m, 2H), 3.88 (s, 4H), 5.50 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.81-6.85 (m, 4H), 7.02-7.05 (m, 4H), 7.13-7.29 (m, 10H)

[0122]

実施例 35: 化合物 49

実施例 31 で得られた化合物 44 (20 mg, 0.034 mmol) をアセトニトリル (2.0 ml) に溶解し、N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン (4.5 μl, 0.057 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 49 (15 mg, 0.023 mmol, 収率 55%) を得た。

FABMS m/z: 626 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 3.59 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.75-6.86 (m, 4H), 7.02-7.05 (m, 4H), 7.13-7.29 (m, 10H)

[0120]

Working Example 33: compound 47

It melted compound 44 (32 mg, 0.057 mmol) which is acquired with Working Example 31 in acetonitrile (4.0 ml), 30 min it agitated with room temperature including N,N,N'-trimethyl ethylenediamine (7.3 μl, 0.057 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform / methanol = 90 / 10), acquired compound 47 (15 mg, 0.023 mmol, yield 55%).

FABMS m/z: 653 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.83 (s, 6H), 2.44 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.78-3.81 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.80-6.86 (m, 4H), 7.01-7.06 (m, 4H), 7.11-7.29 (m, 10H)

[0121]

Working Example 34: compound 48

It melted compound 44 (27 mg, 0.049 mmol) which is acquired with Working Example 31 in acetonitrile (4.0 ml), 2 hours it agitated with room temperature including N,N,N'-triethyl ethylenediamine (8.8 μl, 0.049 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform / methanol = 90 / 10), acquired compound 48 (9.4 mg, 0.014 mmol, yield 29%).

FABMS m/z: 695 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.77 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.34-2.44 (m, 4H), 2.56-2.62 (m, 2H), 3.50 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.76-3.80 (m, 2H), 3.88 (s, 4H), 5.50 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.81-6.85 (m, 4H), 7.02-7.05 (m, 4H), 7.13-7.29 (m, 10H)

[0122]

Working Example 35: compound 49

It melted compound 44 (20 mg, 0.034 mmol) which is acquired with Working Example 31 in acetonitrile (2.0 ml), 2 hours it agitated with room temperature including N,N-dimethyl-1,3-propanediamine (4.5 μl, 0.057 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform / methanol = 90 / 10), acquired compound 49 (15 mg, 0.023 mmol, yield 55%).

クロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 49 (2.9 mg, 0.0030 mmol, 収率 18%)を得た。

FABMS m/z: 655 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.84-1.90 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.53 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.31-3.36 (m, 2H), 3.89 (s, 4H), 5.51 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.82-6.84 (m, 4H), 7.02-7.05 (m, 4H), 7.13-7.31 (m, 10H)

[0123]

#### 実施例 36: 化合物 50

実施例 31 で得られた化合物 44 (28 mg, 0.051 mmol) をアセトニトリル (4.0 ml) に溶解し、N,N,N'-トリメチル-1,3-プロパンジアミン (7.5 μl, 0.051 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 50 (8.3 mg, 0.012 mmol, 収率 34%)を得た。

FABMS m/z: 669 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.76-1.84 (m, 8H), 2.25 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.86-3.88 (m, 6H), 5.52 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.82-6.85 (m, 4H), 7.02-7.05 (m, 4H), 7.13-7.29 (m, 10H)

[0124]

#### 実施例 37: 化合物 51

実施例 31 で得られた化合物 44 (32 mg, 0.057 mmol) をアセトニトリル (4.0 ml) に溶解し、N-(2-アミノエチル)モルホリン (7.5 μl, 0.057 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロホルム /メタノール = 95 / 5) で精製し、化合物 51 (5.8 mg, 0.0090 mmol, 収率 21%)を得た。

FABMS m/z: 681 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.50-2.53 (m, 4H), 2.73 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.25-3.31 (m, 2H), 3.73-3.76 (m, 4H), 3.89 (s, 4H), 5.51 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.73 (brs, 1H), 6.82-6.85 (m, 4H), 7.03-7.05 (m, 4H), 7.13-7.30 (m, 10H)

[0125]

#### 実施例 38: 化合物 52

実施例 31 で得られた化合物 44 (18 mg, 0.035 mmol) をアセトニトリル (4.0 ml) に溶解し、1-(2-

chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10), acquired compound 49 (2.9 mg, 0.0030 mmol, yield 18%).

FABMS m/z: 655 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ ppm: 1.84-1.90 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.53 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.31-3.36 (m, 2H), 3.89 (s, 4H), 5.51 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.82-6.84 (m, 4H), 7.02-7.05 (m, 4H), 7.13-7.31 (m, 10H)

[0123]

#### Working Example 36: compound 50

It melted compound 44 (28 mg, 0.051 mmol) which is acquired with Working Example 31 in acetonitrile (4.0 ml), 30 min it agitated with room temperature including N,N,N'-trimethyl-1,3-propanediamine (7.5 μl, 0.051 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10), acquired compound 50 (8.3 mg, 0.012 mmol, yield 34%).

FABMS m/z: 669 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ ppm: 1.76-1.84 (m, 8H), 2.25 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.86-3.88 (m, 6H), 5.52 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.82-6.85 (m, 4H), 7.02-7.05 (m, 4H), 7.13-7.29 (m, 10H)

[0124]

#### Working Example 37: compound 51

It melted compound 44 (32 mg, 0.057 mmol) which is acquired with Working Example 31 in acetonitrile (4.0 ml), 30 min it agitated with room temperature including N-(2-aminoethyl) morpholine (7.5 μl, 0.057 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 95 / 5), acquired compound 51 (5.8 mg, 0.0090 mmol, yield 21%).

FABMS m/z: 681 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ ppm: 2.50-2.53 (m, 4H), 2.73 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.25-3.31 (m, 2H), 3.73-3.76 (m, 4H), 3.89 (s, 4H), 5.51 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.73 (brs, 1H), 6.82-6.85 (m, 4H), 7.03-7.05 (m, 4H), 7.13-7.30 (m, 10H)

[0125]

#### Working Example 38: compound 52

It melted compound 44 (18 mg, 0.035 mmol) which is acquired with Working Example 31 in acetonitrile (4.0 ml),



アミノエチル)ピロリジン (4.2  $\mu$ l, 0.035 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 52 (13 mg, 0.019 mmol, 収率 54%)を得た。

FABMS m/z: 665 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.82 (m, 4H), 2.57 (m, 4H), 2.82 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.89 (s, 4H), 5.51 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.71 (brs, 1H), 6.81-6.85 (m, 4H), 7.03-7.05 (m, 4H), 7.13-7.29 (m, 10H)

[0126]

実施例 39: 化合物 53

実施例 31 で得られた化合物 44 (18 mg, 0.033 mmol)をアセトニトリル (2 ml) に溶解し、N-(3-アミノプロピル)モルホリン (4.7  $\mu$ l, 0.033 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 95 / 5)で精製し、化合物 53 (2.8 mg, 0.0040 mmol, 収率 17%)を得た。

FABMS m/z: 695 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.86-1.94 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 4H), 2.58-2.64 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.84-3.89 (m, 8H), 5.52 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 6.81-6.84 (m, 4H), 7.02-7.05 (m, 4H), 7.13-7.32 (m, 10H), 8.66 (brs, 1H)

[0127]

実施例 40: 化合物 54

実施例 31 で得られた化合物 44 (20 mg, 0.036 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、4-ブロモベンジルアミン塩酸塩 (8.0 mg, 0.036 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 95 / 5)で精製し、化合物 54 (1.2 mg, 0.0020 mmol, 収率 5%)を得た。

FABMS m/z: 738 (M+2H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 3.89 (s, 4H), 4.41 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.37 (brs, 1H), 6.82-6.85 (m, 4H), 7.03-7.13 (m, 4H), 7.15-7.56 (m, 14H)

[0128]

実施例 41: 化合物 55

30 min it agitated with room temperature 1 - including (2-aminoethyl) pyrrolidine (4.2  $\mu$ l, 0.035 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10), acquired compound 52 (13 mg, 0.019 mmol, yield 54%).

FABMS m/z: 665 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 1.82 (m, 4H), 2.57 (m, 4H), 2.82 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.89 (s, 4H), 5.51 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.71 (brs, 1H), 6.81 - 6.85 (m, 4H), 7.03 - 7.05 (m, 4H), 7.13 - 7.29 (m, 10H)

[0126]

Working Example 39: compound 53

It melted compound 44 (18 mg, 0.033 mmol) which is acquired with Working Example 31 in acetonitrile (2 ml), 2 hours it agitated with room temperature including N-(3-aminopropyl) morpholine (4.7  $\mu$ l, 0.033 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 95 / 5), acquired compound 53 (2.8 mg, 0.0040 mmol, yield 17%).

FABMS m/z: 695 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 1.86-1.94 (m, 2H), 3.30 - 3.38 (m, 4H), 2.58 - 2.64 (m, 2H), 3.32 - 3.38 (m, 2H), 3.84 - 3.89 (m, 8H), 5.52 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 6.81 - 6.84 (m, 4H), 7.02 - 7.05 (m, 4H), 7.13 - 7.32 (m, 10H), 8.66 (brs, 1H)

[0127]

Working Example 40: compound 54

It melted compound 44 (20 mg, 0.036 mmol) which is acquired with Working Example 31 in N,N-dimethylformamide (1 ml), 1 hour it agitated with room temperature 4-bromo benzylamine acetate including (8.0 mg, 0.036 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 95 / 5), acquired compound 54 (1.2 mg, 0.0020 mmol, yield 5%).

FABMS m/z: 738 (M+2H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 3.89 (s, 4H), 4.41 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.37 (brs, 1H), 6.82 - 6.85 (m, 4H), 7.03 - 7.13 (m, 4H), 7.15 - 7.56 (m, 14H)

[0128]

Working Example 41: compound 55

実施例 31 で得られた化合物 44 (33 mg, 0.059 mmol) をアセトニトリル (4.0 ml) に溶解し、ピペロニルアミン (8.0  $\mu$ l, 0.059 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 55 (3.5 mg, 0.0050 mmol, 収率 12%) を得た。

FABMS m/z: 702 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 3.89 (s, 4H), 4.34 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.31 (brs, 1H), 6.80-6.84 (m, 3H), 7.02-7.06 (m, 4H), 7.13-7.16 (m, 4H), 7.18-7.35 (m, 10H)

[0129]

実施例 42: 化合物 56

実施例 31 で得られた化合物 44 (43 mg, 0.077 mmol) をアセトニトリル (3.0 ml) に溶解し、フルフリルアミン (6.8  $\mu$ l, 0.077 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 98 / 2) で精製し、化合物 56 (2.2 mg, 0.0040 mmol, 収率 7.0%) を得た。

FABMS m/z: 648 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 3.88 (s, 4H), 4.43-4.44 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.27 (brs, 1H), 6.35-6.38 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.12-7.32 (m, 10H), 7.42-7.44 (m, 1H)

[0130]

実施例 43: 化合物 57

実施例 31 で得られた化合物 44 (16 mg, 0.029 mmol) をアセトニトリル (4.0 ml) に溶解し、4-(2-アミノエチル)フェノール (4.0 mg, 0.029 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 57 (3.0 mg, 0.0040 mmol, 収率 11%) を得た。

FABMS m/z: 688 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.93 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.45-3.47 (m, 2H), 3.89 (s, 4H), 4.85 (brs, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.11 (brs, 1H), 6.79-6.84 (m, 4H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.09-7.29 (m, 14H)

[0131]

It melted compound 44 (33 mg, 0.059 mmol) which is acquired with Working Example 31 in acetonitrile (4.0 ml), 30 min it agitated with room temperature including piperidine (8.0  $\mu$ l, 0.059 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10), acquired compound 55 (3.5 mg, 0.0050 mmol, yield 12%).

FABMS m/z: 702 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 3.89 (s, 4H), 4.34 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.31 (brs, 1H), 6.80 - 6.84 (m, 3H), 7.02 - 7.06 (m, 4H), 7.13 - 7.16 (m, 4H), 7.18 - 7.35 (m, 10H)

[0129]

Working Example 42: compound 56

It melted compound 44 (43 mg, 0.077 mmol) which is acquired with Working Example 31 in acetonitrile (3.0 ml), 30 min it agitated with room temperature including furfuryl amine (6.8  $\mu$ l, 0.077 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 98 / 2), acquired compound 56 (2.2 mg, 0.0040 mmol, yield 7.0%).

FABMS m/z: 648 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 3.88 (s, 4H), 4.43 - 4.44 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.27 (brs, 1H), 6.35 - 6.38 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.12 - 7.32 (m, 10H), 7.42 - 7.44 (m, 1H)

[0130]

Working Example 43: compound 57

It melted compound 44 (16 mg, 0.029 mmol) which is acquired with Working Example 31 in acetonitrile (4.0 ml), 30 min it agitated with room temperature including 4-aminoethyl phenol (4.0 mg, 0.029 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10), acquired compound 57 (3.0 mg, 0.0040 mmol, yield 11%).

FABMS m/z: 688 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 2.93 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.45 - 3.47 (m, 2H), 3.89 (s, 4H), 4.85 (brs, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.11 (brs, 1H), 6.79 - 6.84 (m, 4H), 7.02 - 7.07 (m, 4H), 7.09 - 7.29 (m, 14H)

[0131]

## 実施例 44: 化合物 58

実施例 31 で得られた化合物 44 (37 mg, 0.067 mmol) をアセトニトリル (4.0 ml) に溶解し、2-(2-メチルアミノエチル)ピリジン (9.3  $\mu$ l, 0.067 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 58 (12 mg, 0.017 mmol, 収率 34%) を得た。

FABMS m/z: 689 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 3.10 (s, 3H), 3.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.08-4.16 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.82-6.87 (m, 5H), 7.03-7.07 (m, 5H), 7.13-7.29 (m, 10H), 7.53-7.59 (m, 1H), 8.40-8.42 (m, 1H)

[0132]

## 実施例 45: 化合物 59

実施例 31 で得られた化合物 44 (24 mg, 0.043 mmol) をアセトニトリル (4.0 ml) に溶解し、2-(2-アミノエチル)ピリジン (5.2  $\mu$ l, 0.043 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 59 (7.4 mg, 0.011 mmol, 収率 34%) を得た。

FABMS m/z: 673 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 3.18 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.64-3.70 (m, 2H), 3.88 (s, 4H), 5.50 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.81-6.84 (m, 4H), 7.01-7.05 (m, 4H), 7.13-7.29 (m, 12H), 7.60-7.68 (m, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H)

[0133]

## 実施例 46: 化合物 60 及び化合物 61

2,3-ビス(ブロモメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (100 mg, 0.27 mmol) をアセトニトリル (50 ml) に溶解し、4-クミルフェノール (143 mg, 0.67 mmol) 及び炭酸カリウム (75 mg, 0.54 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。

通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 98 / 2) で精製し、2,3-ビス(4-クミルフェニルオキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (151 mg, 0.24 mmol, 収率 88%) を得た。

FABMS m/z: 639 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.63 (s, 12H), 4.04 (s, 6H), 5.57 (s, 4H), 6.83-6.87 (m,

## Working Example 44: compound 58

It melted compound 44 (37 mg, 0.067 mmol) which is acquired with Working Example 31 in acetonitrile (4.0 ml), 2 hours it agitated with room temperature 2 - including (2-methylamino ethyl) pyridine (9.3  $\mu$ l, 0.067 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10), acquired compound 58 (12 mg, 0.017 mmol, yield 34%).

FABMS m/z: 689 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 3.10 (s, 3H), 3.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.08 - 4.16 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.82 - 6.87 (m, 5H), 7.03 - 7.07 (m, 5H), 7.13 - 7.29 (m, 10H), 7.53 - 7.59 (m, 1H), 8.40 - 8.42 (m, 1H)

[0132]

## Working Example 45: compound 59

It melted compound 44 (24 mg, 0.043 mmol) which is acquired with Working Example 31 in acetonitrile (4.0 ml), 30 min it agitated with room temperature 2 - including (2-aminoethyl) pyridine (5.2  $\mu$ l, 0.043 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10), acquired compound 59 (7.4 mg, 0.011 mmol, yield 34%).

FABMS m/z: 673 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 3.18 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.64 - 3.70 (m, 2H), 3.88 (s, 4H), 5.50 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.81 - 6.84 (m, 4H), 7.01 - 7.05 (m, 4H), 7.13 - 7.29 (m, 12H), 7.60 - 7.68 (m, 1H), 8.59 - 8.61 (m, 1H)

[0133]

## Working Example 46: compound 60 and compound 61

2 and 3 -bis (bromomethyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline it melted (100 mg, 0.27 mmol) in acetonitrile (50 ml), overnight it agitated with room temperature 4 -cumyl phenol (143 mg, 0.67 mmol) and including the potassium carbonate (75 mg, 0.54 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with silica gel chromatography (chloroform /methanol = 98 / 2), 2 and 3 -bis (4 -cumyl phenyl oxy methyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline acquired (151 mg, 0.24 mmol, yield 88%).

FABMS m/z: 639 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 1.63 (s, 12H), 4.04 (s, 6H), 5.57 (s, 4H), 6.83 - 6.87 (m, 4H), 7.03 - 7.06

4H), 7.03-7.06 (m, 4H), 7.09(s, 2H), 7.12-7.27 (m, 10H)上記で得られた 2,3-ビス(4-クミルフェニルオキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (30 mg, 0.047 mmol)をアセトニトリル (5.0 ml)と水 (1.0 ml)の混合溶媒に溶解し、硝酸ニアンモニウムセリウム(IV) (64 mg, 0.12 mmol)を加え室温で2時間攪拌した。

通常の後処理後、濃縮により化合物 60 (46 mg, 0.077 mmol)を得た。

FABMS m/z: 611 (M+3H)<sup>+</sup>

[0134]

上記で得られた化合物 60 (46 mg, 0.077 mmol)をアセトニトリル (5 ml) に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (8.3  $\mu$ l, 0.077 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 61 (14 mg, 0.020 mmol, 収率 44%)を得た。

FABMS m/z: 697 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.63 (s, 12H), 2.29 (s, 6H), 2.64 (t, J= 6.1 Hz, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.78 (brs, 1H), 6.78-6.83 (m, 4H), 7.07-7.10 (m, 4H), 7.15-7.25 (m, 10H)

[0135]

実施例 47: 化合物 62 及び化合物 63

2,3-ビス(ブロモメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (100 mg, 0.27 mmol)をアセトニトリル (100 ml) に溶解し、p-ヒドロキシベンゾフェノン (134 mg, 0.67 mmol)及び炭酸カリウム (120 mg, 0.81 mmol)を加え室温で一晩攪拌した。

通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 98 / 2)で精製し、2,3-ビス(4-ベンゾイルフェニルオキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (121 mg, 0.20 mmol, 収率 73%)を得た。

FABMS m/z: 611 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 4.09 (s, 6H), 5.69 (s, 4H), 7.00-7.05 (m, 4H), 7.11 (s, 2H), 7.43-7.48, (m, 4H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.70-7.73(m, 4H), 7.75-7.80 (m, 4H)

[0136]

上記で得られた 2,3-ビス(4-ベンゾイルフェニルオキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (73 mg, 0.12 mmol) をアセトニトリル (30 ml)、水

(m, 4H), 7.09 (s, 2H), 2 and 3 -bis where it acquires at 7.12 - 7.27 (m, 10H) descriptions above (4 -cumyl phenyl oxy methyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline acetonitrile (5.0 ml) with it melted the(30 mg, 0.047 mmol) in mixed solvent of water (1.0 ml), 2 hours it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV) (64 mg, 0.12 mmol).

compound 60 (46 mg, 0.077 mmol) was acquired after conventional post-treatment, with concentration.

FABMS m/z: 611 (M+3H) <sup><sup>+</sup></sup>

[0134]

It melted compound 60 (46 mg, 0.077 mmol) which is acquired at description above in the acetonitrile (5 ml), 30 min it agitated with room temperature including N, N-dimethyl ethylenediamine (8.3  $\mu$ l, 0.077 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10), acquired compound 61 (14 mg, 0.020 mmol, yield 44%).

FABMS m/z: 697 (M+3H) <sup><sup>+</sup></sup>

<sup><sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 1.63 (s, 12H), 2.29 (s, 6H), 2.64 (t, J= 6.1 Hz, 2H), 3.22 - 3.27 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.78 (brs, 1H), 6.78 - 6.83 (m, 4H), 7.07 - 7.10 (m, 4H), 7.15 - 7.25 (m, 10H)</sup>

[0135]

Working Example 47: compound 62 and compound 63

2 and 3 -bis (bromomethyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline it melted (100 mg, 0.27 mmol) in acetonitrile (100 ml), overnight it agitated with room temperature p- hydroxy benzophenone (134 mg, 0.67 mmol) and including the potassium carbonate (120 mg, 0.81 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with silica gel chromatography (chloroform /methanol = 98 / 2), 2 and 3 -bis (4 -benzoyl phenyl oxy methyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline acquired (121 mg, 0.20 mmol, yield 73%).

FABMS m/z: 611 (M+H) <sup><sup>+</sup></sup>

<sup><sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 4.09 (s, 6H), 5.69 (s, 4H), 7.00 - 7.05 (m, 4H), 7.11 (s, 2H), 7.43 - 7.48, (m, 4H), 7.53 - 7.59 (m, 2H), 7.70 - 7.73 (m, 4H), 7.75 - 7.80 (m, 4H)</sup>

[0136]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (4 -benzoyl phenyl oxy methyl) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline acetonitrile (30 ml), water (6.0 ml) and it melted (73 mg, 0.1



(6.0 ml)及びジクロロメタン (3.0 ml)の混合溶媒に溶解し、硝酸ニアンモニウムセリウム(IV) (164 mg, 0.30 mmol)を加え室温で2時間攪拌した。

通常の後処理後、濃縮により化合物 62 (51 mg, 0.088 mmol)を得た。

FABMS m/z: 583 (M+3H)<sup>+</sup>

【0137】

上記で得られた化合物 62 (29 mg, 0.050 mmol)をアセトニトリル (5.0 ml)に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (5.5 μl, 0.050 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 63 (8.0 mg, 0.012 mmol, 収率 24%)を得た。

FABMS m/z: 667 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.30 (s, 6H), 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.75 (brs, 1H), 6.98-7.01 (m, 4H), 7.44-7.48 (m, 4H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 4H), 7.77-7.80 (m, 4H)

【0138】

実施例 48: 化合物 64 及び化合物 65

2,3-ビス(ブロモメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (100 mg, 0.27 mmol)をアセトニトリル (50 ml)に溶解し、4-フェノキシフェノール (127 mg, 0.67 mmol)及び炭酸カリウム (75 mg, 0.54 mmol, 2.0 eq)を加え室温で一晩攪拌した。

通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 98 / 2)で精製し、2,3-ビス(4-フェノキシフェニルオキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (121 mg, 0.21 mmol, 収率 78%)を得た。

FABMS m/z: 587 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.08 (s, 6H), 5.60 (s, 4H), 6.90-6.93 (m, 12H), 7.00-7.08 (m, 4H), 7.27-7.32 (m, 4H)

【0139】

上記で得られた 2,3-ビス(4-フェノキシフェニルオキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (30 mg, 0.051 mmol)をアセトニトリル (5.0 ml)と水 (1.0 ml)の混合溶媒に溶解し、硝酸ニアンモニウムセリウム(IV) (56 mg, 0.10 mmol)を加え室温で30分間攪拌した。

2 mmol) in mixed solvent of dichloromethane (3.0 ml), 2 hours it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV) (164 mg, 0.30 mmol).

compound 62 (51 mg, 0.088 mmol) was acquired after conventional post-treatment, with concentration.

FABMS m/z: 583 (M+3H)<sup>+</sup>

【0137】

It melted compound 62 (29 mg, 0.050 mmol) which is acquired at description above in the acetonitrile (5.0 ml), 1 hour it agitated with room temperature including N, N-dimethyl ethylenediamine (5.5 μl, 0.050 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol = 90 / 10), acquired compound 63 (8.0 mg, 0.012 mmol, yield 24%).

FABMS m/z: 667 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.30 (s, 6H), 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24 - 3.29 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.75 (brs, 1H), 6.98 - 7.01 (m, 4H), 7.44 - 7.48 (m, 4H), 7.54 - 7.59 (m, 2H), 7.70 - 7.73 (m, 4H), 7.77 - 7.80 (m, 4H)

【0138】

Working Example 48: compound 64 and compound 65

2 and 3 -bis (bromomethyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline it melted (100 mg, 0.27 mmol) in acetonitrile (50 ml), overnight it agitated with room temperature 4 -phenoxy phenol (127 mg, 0.67 mmol) and including the potassium carbonate (75 mg, 0.54 mmol, 2.0 eq).

After conventional post-treatment, it refined with silica gel chromatography (chloroform /methanol = 98 / 2), 2 and 3 -bis (4 -phenoxy phenyl oxy methyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline acquired (121 mg, 0.21 mmol, yield 78%).

FABMS m/z: 587 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.08 (s, 6H), 5.60 (s, 4H), 6.90 - 6.93 (m, 12H), 7.00 - 7.08 (m, 4H), 7.27 - 7.32 (m, 4H)

【0139】

2 and 3 -bis where it acquires at description above (4 -phenoxy phenyl oxy methyl) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline acetonitrile (5.0 ml) with it melted (30 mg, 0.051 mmol) in mixed solvent of water (1.0 ml), 30 min it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV) (56 mg, 0.10 mmol).

通常の後処理後、濃縮により化合物 64 (17 mg, 0.031 mmol)を得た。

FABMS m/z: 557 (M+H)<sup>+</sup>

[0140]

上記で得られた化合物 64 (17 mg, 0.031 mmol) をアセトニトリル (2.0 ml) に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (3.8  $\mu$ l, 0.031 mmol)を加え、室温で 15 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 65 (7.4 mg, 0.012 mmol, 収率 34%)を得た。

FABMS m/z: 643 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.30 (s, 6H), 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.23-3.28 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.70 (brs, 1H), 6.91-6.94 (m, 14H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H)

[0141]

実施例 49: 化合物 66 及び化合物 67

トランス-4-ヒドロキシスチルベン (1.0 g, 5.0 mmol)をエタノール (150 ml)に溶解し、10% パラジウム炭素 (100 mg)を加え、水素雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。

反応終了後、セライトろ過し、ろ液を濃縮乾燥し、粗生成物 4-フェネチルフェノール (870 mg, 4.4 mmol, 収率 88%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.80-2.88 (m, 8H), 6.73-6.76 (m, 2H), 7.02-7.15 (m, 2H), 7.17-7.30 (m, 5H)

[0142]

2,3-ビス(ブロモメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (100 mg, 0.27 mmol)をアセトニトリル (50 ml)に溶解し、上記で得られた 4-フェネチルフェノール (134 mg, 0.67 mmol)及び炭酸カリウム (75 mg, 0.54 mmol)を加え室温で一晩攪拌した。

通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 98 / 2)で精製し、2,3-ビス(4-フェネチルフェニルオキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (108 mg, 0.18 mmol, 収率 66%)を得た。

FABMS m/z: 611 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.80-2.87 (m, 8H), 4.07 (s, 6H), 5.57 (s, 4H), 6.72-6.77 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 4H), 6.95-7.07 (m, 5H),

compound 64 (17 mg, 0.031 mmol) was acquired after conventional post-treatment, with concentration.

FABMS m/z: 557 (M+H)<sup>+</sup>

[0140]

It melted compound 64 (17 mg, 0.031 mmol) which is acquired at description above in the acetonitrile (2.0 ml), 15 min it agitated with room temperature including N, N-dimethyl ethylenediamine (3.8  $\mu$ l, 0.031 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10), acquired compound 65 (7.4 mg, 0.012 mmol, yield 34%).

FABMS m/z: 643 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); $\delta$  ppm: 2.30 (s, 6H), 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.23 - 3.28 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 6.00(s, 1H), 6.70 (brs, 1H), 6.91 - 6.94 (m, 14H), 7.02 - 7.08 (m, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 2H)

[0141]

Working Example 49: compound 66 and compound 67

It melted trans-4- hydroxy stilbene (1.0 g, 5.0 mmol) in ethanol (150 ml), 2 hours it agitated with the room temperature under hydrogen atmosphere including 10% palladium-carbon (100 mg).

After reaction termination, celite filtration it did, concentration and drying did filtrate, acquired crude product 4- phenethyl phenol (870 mg, 4.4 mmol, yield 88%).

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); $\delta$  ppm: 2.80-2.88 (m, 8H), 6.73 - 6.76 (m, 2H), 7.02 - 7.15 (m, 2H), 7.17 - 7.30 (m, 5H)

[0142]

2 and 3 -bis (bromomethyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline it melted (100 mg, 0.27 mmol) in acetonitrile (50 ml), overnight it agitated with room temperature 4 -phenethyl phenol where it acquires atdescription above (134 mg, 0.67 mmol) and including potassium carbonate (75 mg, 0.54 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with silica gel chromatography (chloroform /methanol = 98 / 2), 2 and 3 -bis (4 -phenethyl phenyl oxy methyl) - 5and 8 -dimethoxy quinoxaline acquired (108 mg, 0.18 mmol, yield 66%).

FABMS m/z: 611 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); $\delta$  ppm: 2.80-2.87 (m, 8H), 4.07 (s, 6H), 5.57 (s, 4H), 6.72 - 6.77 (m, 2H), 6.85 - 6.89(m, 4H), 6.95 - 7.07 (m, 5H), 7.12 - 7.20 (m, 5H), 7.23 -

7.12-7.20 (m, 5H), 7.23-7.30 (m, 4H)

【0143】

上記で得られた 2,3-ビス(4-フェネチルフェニルオキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (39 mg, 0.064 mmol)をアセトニトリル (30 ml)と水 (6.0 ml)の混合溶媒に溶解し、硝酸ニアンモニウムセリウム(IV) (88 mg, 0.16 mmol)を加え室温で 30 分間攪拌した。

通常の後処理後、濃縮により化合物 66 (44 mg, 0.077 mmol)を得た。

FABMS m/z: 683 (M+3H)<sup>+</sup>

【0144】

上記で得られた化合物 66 (44 mg, 0.077 mmol)をアセトニトリル (4.0 ml) に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (8.3  $\mu$ l, 0.077 mmol)を加え、室温で 30 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 67 (4.3 mg, 0.0060 mmol, 収率 9.4%)を得た。

FABMS m/z: 667 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.30 (s, 14H), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.21-3.25 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.70 (brs, 1H), 6.83-6.86 (m, 4H), 7.03-7.06 (m, 4H), 7.13-7.29 (m, 10H),

【0145】

実施例 50: 化合物 68

2,3-ビス(ブロモメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン(38 mg, 0.10 mmol)をアセトニトリル(10 ml)に溶解し、4-ベンジルオキシフェノール(41 mg, 0.20 mmol)及び炭酸カリウム(28 mg, 0.20 mmol)を加え室温で 4 時間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=98/2)で精製し、2,3-ビス(4-ベンジルオキシフェニルオキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン(45 mg, 収率 73%)を得た。

FABMS m/z: 615 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 4.06 (s, 6H), 4.98 (s, 4H), 5.54 (s, 4H), 6.75-6.95 (m, 8H), 7.04 (s, 2H), 7.25-7.40 (m, 10H)

【0146】

上記で得られた 2,3-ビス(4-ベンジルオキシフェニルオキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (130 mg, 0.21 mmol)をアセトニトリル (12 ml)に

7.30 (m, 4H )

[0143]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (4 -phenethyl phenyl oxy methyl ) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline acetonitrile (30 ml ) with it melted (39 mg, 0.064 mmol ) in mixed solvent of water(6.0 ml ), 30 min it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV ) (88 mg, 0.1 6 mmol ).

compound 66 (44 mg, 0.077 mmol ) was acquired after conventional post-treatment, with concentration.

FABMS m/z: 683 (M+3H ) <sup>+</sup>

[0144]

It melted compound 66 (44 mg, 0.077 mmol ) which is acquired at description above in the acetonitrile (4.0 ml ), 30 min it agitated with room temperature including N, N-dimethyl ethylenediamine (8.3 ;mu l, 0.077 mmol ).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10 ), acquired compound 67 (4.3 mg, 0.0060 mmol, yield 9.4% ).

FABMS m/z: 667 (M+H ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> );de ppm: 2.30 (s, 14H ), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H ), 3.21 - 3.25 (m, 2H ), 5.53 (s, 2H ), 5.56 (s, 2H ), 5.99(s, 1H ), 6.70 (brs, 1H ), 6.83 - 6.86 (m, 4H ), 7.03 - 7.06 (m, 4H ), 7.13 - 7.29 (m, 10H ),

[0145]

Working Example 50: compound 68

2 and 3 -bis (bromomethyl ) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline it melted (38 mg, 0.1 0 mmol ) in acetonitrile (10 ml ), 4 hours it agitated with room temperature 4 -benzyloxy phenol (41 mg, 0.20 mmol ) and including potassium carbonate (28 mg, 0.20 mmol ).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=9 8/2 ), 2 and 3 -bis (4 -benzyloxy phenyl oxy methyl ) - 5and 8 -dimethoxy quinoxaline acquired (45 mg, yield 73% ).

FABMS m/z: 615 (M+H ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub> );de ppm: 4.06 (s, 6H ), 4.98 (s, 4H ), 5.54 (s, 4H ), 6.75 - 6.95 (m, 8H ), 7.04 (s, 2H ), 7.25- 7.40 (m, 10H )

[0146]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (4 -benzyloxy phenyl oxy methyl ) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline it melted (130 mg, 0.21 mmol ) in acetonitrile (12

溶解し、水(1.0 ml)及び硝酸ニアンモニウムセリウム(IV)(232 mg, 0.42 mmol)を加え室温で 15 分間攪拌した。

通常の後処理を行ない化合物 68(40 mg, 収率 33%)を得た。

FABMS m/z: 587 (M+3H)<sup>+</sup>, 586(M+2H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.99 (s, 4H), 5.54 (s, 4H), 6.86 (m, 8H), 7.25-7.39 (m, 12H)

[0147]

実施例 51: 化合物 69

実施例 50 で得られた化合物 68(10 mg, 0.017 mmol)をアセトニトリル(2.0ml)に溶解し、N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン(1.7 mg, 0.017 mmol)を加え室温で 30 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=95/5)で精製し、化合物 69(4.0 mg, 収率 34%)を得た。

FABMS m/z: 685 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.87 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.52 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.99 (s, 4H), 5.49 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.75-6.90 (m, 8H), 7.25-7.43 (m, 10H), 8.78 (brs, 1H)

[0148]

実施例 52: 化合物 70

実施例 50 で得られた化合物 68(9.2 mg, 0.016 mmol)をアセトニトリル(2.0 ml)に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン(1.7 μl, 0.038 mmol)を加え室温で 30 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=95/5)で精製し、化合物 70(4.0 mg, 収率 38%)を得た。

FABMS m/z: 671 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.31 (s, 6H), 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.20 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.71 (br, 1H), 6.80-6.90 (m, 8H), 7.23-7.44 (m, 10H)

[0149]

実施例 53: 化合物 71

実施例 50 で得られた化合物 68(10 mg, 0.017 mmol)をアセトニトリル(2.0ml)に溶解し、N,N-ジエチルエチレンジアミン(2.0 mg, 0.017 mmol)を

ml), 15 min it agitated with the room temperature water (1.0 ml) and including diammonium cerium nitrate (IV) (232 mg, 0.42 mmol).

conventional post-treatment was done and compound 68 (40 mg, yield 33%) was acquired.

FABMS m/z: 587 (M+3H)<sup>+</sup>, 586 (M+2H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ ppm: 4.99 (s, 4H), 5.54 (s, 4H), 6.86 (m, 8H), 7.25 - 7.39 (m, 12H)

[0147]

Working Example 51: compound 69

It melted compound 68 (10 mg, 0.017 mmol) which is acquired with Working Example 50 in acetonitrile (2.0 ml), 30 min it agitated with room temperature including N, N-dimethyl-1, 3-propanediamine (1.7 mg, 0.017 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=95/5), acquired compound 69 (4.0 mg, yield 34%).

FABMS m/z: 685 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ ppm: 1.87 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.52 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.99 (s, 4H), 5.49 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.75 - 6.90 (m, 8H), 7.25 - 7.43 (m, 10H), 8.78 (brs, 1H)

[0148]

Working Example 52: compound 70

It melted compound 68 (9.2 mg, 0.016 mmol) which is acquired with Working Example 50 in acetonitrile (2.0 ml), 30 min it agitated with room temperature including N, N-dimethyl ethylenediamine (1.7 μl, 0.038 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=95/5), acquired compound 70 (4.0 mg, yield 38%).

FABMS m/z: 671 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ ppm: 2.31 (s, 6H), 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.20 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.71 (br, 1H), 6.80 - 6.90 (m, 8H), 7.23 - 7.44 (m, 10H)

[0149]

Working Example 53: compound 71

It melted compound 68 (10 mg, 0.017 mmol) which is acquired with Working Example 50 in acetonitrile (2.0 ml), 30 min it agitated with room temperature including N, N-



加え室温で 30 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=95/5)で精製し、化合物 71(4.0 mg, 収率 33%)を得た。

FABMS m/z: 699 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 2.59 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 2.77 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.21 (br, 2H), 4.99 (s, 4H), 5.50 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.75-6.98 (m, 9H), 7.20-7.60 (m, 10H)

[0150]

実施例 54: 化合物 72

実施例 50 で得られた化合物 68(10 mg, 0.017 mmol)をアセトニトリル(2.0ml)に溶解し、1-(3-アミノプロピル)イミダゾール(2.1 mg, 0.017 mmol)を加え室温で 10 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=95/5)で精製し、化合物 72(4.0 mg, 収率 34%)を得た。

FABMS m/z: 708 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.24 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 4.11 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 6.07 (br, 1H), 6.80-7.70 (m, 21H)

[0151]

実施例 55: 化合物 73

実施例 50 で得られた化合物 68(9.5 mg, 0.016 mmol)をアセトニトリル(2.0 ml)に溶解し、N-メチルピペラジン(1.8 μl, 0.016 mmol)を加え室温で 50 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=95/5)で精製し、化合物 73(5.3 mg, 収率 48%)を得た。

FABMS m/z: 685 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.36 (s, 3H), 2.60 (m, 4H), 3.66 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.80-6.93 (m, 8H), 7.25-7.45 (m, 10H)

[0152]

実施例 56: 化合物 74 及び化合物 75

酢酸パラジウム (123 mg, 0.55 mol) 及びトリ-*o*-トリルホスフィン (670 mg, 2.2 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml)に溶解し、アルゴン

diethyl ethylenediamine (2.0 mg, 0.017 mmol)。

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=95/5), acquired compound 71 (4.0 mg, yield 33%).

FABMS m/z: 699 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ ppm: 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 2.59 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 2.77 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.21 (br, 2H), 4.99 (s, 4H), 5.50 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.75 - 6.98 (m, 9H), 7.20 - 7.60 (m, 10H)

[0150]

Working Example 54: compound 72

It melted compound 68 (10 mg, 0.017 mmol) which is acquired with Working Example 50 in acetonitrile (2.0 ml), 10 min it agitated with room temperature 1 - including (3-aminopropyl) imidazole (2.1 mg, 0.017 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=95/5), acquired compound 72 (4.0 mg, yield 34%).

FABMS m/z: 708 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ ppm: 2.24 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 4.11 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 6.07 (br, 1H), 6.80 - 7.70 (m, 21H)

[0151]

Working Example 55: compound 73

It melted compound 68 (9.5 mg, 0.016 mmol) which is acquired with Working Example 50 in acetonitrile (2.0 ml), 50 min it agitated with room temperature including N-methyl piperazine (1.8 μl, 0.016 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=95/5), acquired compound 73 (5.3 mg, yield 48%).

FABMS m/z: 685 (M+3H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ ppm: 2.36 (s, 3H), 2.60 (m, 4H), 3.66 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.80 - 6.93 (m, 8H), 7.25 - 7.45 (m, 10H)

[0152]

Working Example 56: compound 74 and compound 75

palladium acetate (123 mg, 0.55 mol) and it melted tri-*o*-tolyl phosphine (670 mg, 2.2 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml), 1 hour agitated with room

雰囲気下室温で1時間攪拌した。

次いで、p-ヨードフェノール (300 mg, 1.4 mmol) と 2-ビニルピリジン (0.60 ml, 5.5 mmol) 及びトリエチルアミン (0.80 ml, 5.5 mmol) を加え3時間加熱還流した。

反応混合物をセライトろ過し、ろ液を濃縮乾燥し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルムのみ~クロロホルム/メタノール = 97 / 3 で溶出) で精製し、2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)ビニル]ピリジン (224 mg, 1.1 mmol, 収率 83%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.44-8.55 (m, 1H)

[0153]

上記で得られた 2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)ビニル]ピリジン (220 mg, 1.1 mmol) をエタノール (50 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (50 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。

反応混合物をセライトろ過し、ろ液を濃縮乾燥し、粗精製物 2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]ピリジン (206 mg, 1.0 mmol, 収率 94%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.86-2.91 (m, 2H), 2.93-3.03 (m, 2H), 6.62-6.68 (m, 2H), 6.93-6.98 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.42-8.43 (m, 1H)

[0154]

2,3-ビス(ブロモメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (97 mg, 0.26 mmol) をアセトニトリル (50 ml) に溶解し、上記で得られた粗精製物 2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]ピリジン (129 mg, 0.65 mmol, 2.5 eq) 及び炭酸カリウム (75 mg, 0.54 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 95 / 5) で精製し、2,3-ビス[4-[2-(2-ピリジル)エチル]フェニルオキシメチル]-5,8-ジメトキシキノキサリン (33 mg, 0.054 mmol, 収率 21%) を得た。

FABMS m/z: 613 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.93-3.07 (m, 8H), 4.07 (s, 6H), 5.56 (s, 4H), 6.85-6.88 (m, 4H), 7.01-7.12 (m, 10H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 2H)

temperature under argon atmosphere.

Next, 3 hours heating and refluxing it did p-iodophenol (300 mg, 1.4 mmol) with 2-vinyl pyridine (0.60 ml, 5.5 mmol) and including the triethylamine (0.80 ml, 5.5 mmol).

reaction mixture celite filtration was done, filtrate concentration and drying was done, residue which is acquired was refined with silica gel chromatography (Only chloroform - liquates with chloroform/methanol = 97 / 3), 2-pyridine (224 mg, 1.1 mmol, yield 83%) was acquired.

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); de ppm: 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.19 - 7.23 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.74 - 7.80 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.44 - 8.55 (m, 1H)

[0153]

2 it acquires at description above - it melted pyridine (220 mg, 1.1 mmol) in the ethanol (50 ml), overnight it agitated with room temperature under hydrogen atmosphere including 10% palladium-carbon (50 mg).

reaction mixture celite filtration was done, filtrate concentration and drying was done, crudely purified product 2-pyridine (206 mg, 1.0 mmol, yield 94%) was acquired.

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); de ppm: 2.86-2.91 (m, 2H), 2.93 - 3.03 (m, 2H), 6.62 - 6.68 (m, 2H), 6.93 - 6.98 (m, 2H), 7.18 - 7.25 (m, 2H), 7.66 - 7.72 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.42 - 8.43 (m, 1H)

[0154]

2 and 3-bis (bromomethyl) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline it melted (97 mg, 0.26 mmol) in acetonitrile (50 ml), overnight it agitated with room temperature crudely purified product 2-pyridine which is acquired at description above (129 mg, 0.65 mmol, 2.5 eq) and including potassium carbonate (75 mg, 0.54 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 95 / 5), 2 and 3-bis phenyl oxy methyl - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline acquired (33 mg, 0.054 mmol, yield 21%).

FABMS m/z: 613 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); de ppm: 2.93-3.07 (m, 8H), 4.07 (s, 6H), 5.56 (s, 4H), 6.85 - 6.88 (m, 4H), 7.01 - 7.12 (m, 10H), 7.50 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.56 (m, 2H)

[0155]

上記で得られた 2,3-ビス[4-[2-(2-ピリジル)エチル]フェニルオキシメチル]-5,8-ジメトキシキノキサリン (23 mg, 0.038 mmol) をアセトニトリル (4.0 ml) と水 (0.8 ml) の混合溶媒に溶解し、硝酸ニアンモニウムセリウム(IV) (42 mg, 0.076 mmol) を加え室温で 30 分間攪拌した。

通常の後処理後、濃縮により化合物 74 (17 mg, 0.29 mmol) を得た。

FABMS m/z: 583 (M+H)<sup>+</sup>

[0156]

上記で得られた化合物 74 (17 mg, 0.029 mmol) をアセトニトリル (2.0 ml) に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (3.1  $\mu$ l, 0.029 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 75 (3.2 mg, 0.0050 mmol, 収率 17%) を得た。

FABMS m/z: 669 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.30 (s, 6H), 2.64 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.00-3.06 (m, 8H), 3.24-3.26 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.70 (brs, 1H), 6.81-6.85 (m, 4H), 7.02-7.12 (m, 8H), 7.52-7.57 (m, 2H), 8.54-8.55 (m, 2H)

[0157]

実施例 57: 化合物 76 及び化合物 77

2,3-ビス(ブロモメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (117 mg, 0.31 mmol) をアセトニトリル (50 ml) に溶解し、2-ヒドロキシジフェニルメタン (144 mg, 0.78 mmol) 及び炭酸カリウム (86 mg, 0.62 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。

通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 98 / 2) で精製し、2,3-ビス(2-ベンジルフェニルオキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (130 mg, 0.22 mmol, 収率 72%) を得た。

FABMS m/z: 583 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 3.84 (s, 4H), 4.09 (s, 6H), 5.12 (s, 4H), 6.68-6.71 (m, 2H), 6.84-6.89 (m, 2H), 6.96-6.99 (m, 4H), 7.05-7.20 (m, 12H)

[0158]

上記で得られた 2,3-ビス(2-ベンジルフェニルオキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (200

[0155]

2 and 3 -bis where it acquires at description above phenyl oxy methyl - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline acetonitrile (4.0 ml) with it melted (23 mg, 0.038 mmol) in mixed solvent of water (0.8 ml), 30 min it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV) (42 mg, 0.076 mmol).

compound 74 (17 mg, 0.29 mmol) was acquired after conventional post-treatment, with concentration.

FABMS m/z: 583 (M+H) <sup><sup>+</sup></sup>

[0156]

It melted compound 74 (17 mg, 0.029 mmol) which is acquired at description above in the acetonitrile (2.0 ml), 20 min it agitated with room temperature including N, N-dimethyl ethylenediamine (3.1  $\mu$ l, 0.029 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10), acquired compound 75 (3.2 mg, 0.0050 mmol, yield 17%).

FABMS m/z: 669 (M+H) <sup><sup>+</sup></sup>

<sup><sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 2.30 (s, 6H), 2.64 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.00 - 3.06 (m, 8H), 3.24 - 3.26 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.70 (brs, 1H), 6.81 - 6.85 (m, 4H), 7.02 - 7.12 (m, 8H), 7.52 - 7.57 (m, 2H), 8.54 - 8.55 (m, 2H)</sup>

[0157]

Working Example 57: compound 76 and compound 77

2 and 3 -bis (bromomethyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline it melted (117 mg, 0.31 mmol) in acetonitrile (50 ml), overnight it agitated with room temperature 2 -hydroxy diphenylmethane (144 mg, 0.78 mmol) and including the potassium carbonate (86 mg, 0.62 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with silica gel chromatography (chloroform /methanol = 98 / 2), 2 and 3 -bis (2 -benzyl phenyl oxy methyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline acquired (130 mg, 0.22 mmol, yield 72%).

FABMS m/z: 583 (M+H) <sup><sup>+</sup></sup>

<sup><sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 3.84 (s, 4H), 4.09 (s, 6H), 5.12 (s, 4H), 6.68 - 6.71 (m, 2H), 6.84 - 6.89 (m, 2H), 6.96 - 6.99 (m, 4H), 7.05 - 7.20 (m, 12H)</sup>

[0158]

2 and 3 -bis where it acquires at description above (2 -benzyl phenyl oxy methyl) - 5 and 8-dimethoxy quinoxaline

mg, 0.34 mmol)をアセトニトリル (40 ml)と水 (8.0 ml)の混合溶媒に溶解し、硝酸ニアンモニウムセリウム(IV) (373 mg, 0.68 mmol)を加え室温で2時間攪拌した。

通常の後処理後、濃縮により化合物 76 (142 mg, 0.26mmol)を得た。

FABMS m/z: 555 (M+3H)<sup>+</sup>

[0159]

上記で得られた化合物 76 (30 mg, 0.055 mmol)をアセトニトリル (2 ml) に溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (6.0  $\mu$ l, 0.016 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 90 / 10) で精製し、化合物 77 (10 mg, 0.016 mmol, 収率 29%)を得た。

FABMS m/z: 639 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.30 (s, 6H), 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.85 (s, 4H), 5.00 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.50 (brs, 1H), 6.66-6.72 (m, 3H), 6.88-6.98 (m, 6H), 7.08-7.17 (m, 9H)

[0160]

実施例 58: 化合物 78

6,7,8,9-テトラヒドロ-1,4-フェナジンジオン (37 mg, 0.17 mmol)をアセトニトリル (10 ml)及びリン酸バッファー (pH7, 2.0 ml)に溶解し、4-アミノチオフェノール (22 mg, 0.017 mmol)を加え室温で10分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=97/3)で精製し、化合物 78 (19 mg, 収率 33%)を得た。

FABMS m/z: 338 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.95-2.08 (m, 4H), 3.13-3.25 (m, 4H), 4.01 (brs, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.76 (m, 2H), 7.28 (m, 2H)

[0161]

実施例 59: 化合物 79 及び化合物 81

実施例 23 で得られた 2,3-ビス(フェノキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサリン (50 mg, 0.12 mmol)をメタノール (8.0 ml) に溶解し、硝酸ニアンモニウムセリウム(IV) (230 mg, 0.42 mmol)を加え室温で40分間攪拌した。

通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール = 98 / 2)で精製し、化合物

acetonitrile (40 ml) with it melted (200 mg, 0.34 mmol) in mixed solvent of water (8.0 ml), 2 hours it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV) (373 mg, 0.68 mmol).

compound 76 (142 mg, 0.26 mmol) was acquired after conventional post-treatment, with concentration.

FABMS m/z: 555 (M+3H) <sup><sup>+</sup></sup>

[0159]

It melted compound 76 (30 mg, 0.055 mmol) which is acquired at description above in the acetonitrile (2 ml), 30 min it agitated with room temperature including N, N-dimethyl ethylenediamine (6.0  $\mu$ l, 0.016 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 90 / 10), acquired compound 77 (10 mg, 0.016 mmol, yield 29%).

FABMS m/z: 639 (M+H) <sup><sup>+</sup></sup>

<sup><sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 2.30 (s, 6H), 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24 - 3.29 (m, 2H), 3.85 (s, 4H), 5.00 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.50 (brs, 1H), 6.66 - 6.72 (m, 3H), 6.88 - 6.98 (m, 6H), 7.08 - 7.17 (m, 9H)</sup>

[0160]

Working Example 58: compound 78

6, 7, 8 and 9 -tetrahydro-1, 4- phenazine dion acetonitrile (10 ml) and it melted (37 mg, 0.17 mmol) in phosphate buffer (pH 7, 2.0 ml), 10 min it agitated with room temperature 4 -amino thiophenol including (22 mg, 0.017 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform/methanol=97/3), acquired compound 78 (19 mg, yield 33%).

FABMS m/z: 338 (M+H) <sup><sup>+</sup></sup>

<sup><sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>);  $\delta$  ppm: 1.95-2.08 (m, 4H), 3.13 - 3.25 (m, 4H), 4.01 (brs, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.76 (m, 2H), 7.28 (m, 2H)</sup>

[0161]

Working Example 59: compound 79 and compound 81

2 and 3 -bis where it acquires with Working Example 23 (phenoxy methyl) - 5 and 8 -dimethoxy quinoxaline it melted (50 mg, 0.12 mmol) in methanol (8.0 ml), 40 min it agitated with room temperature including diammonium cerium nitrate (IV) (230 mg, 0.42 mmol).

After conventional post-treatment, it refined with thin layer chromatography (chloroform /methanol = 98 / 2), compound



79 (10 mg, 0.029 mmol, 収率 24%) 及び化合物  
81 (17 mg, 0.029 mmol, 収率 31%) を得た。

79 (10 mg, 0.029 mmol, yield 24%) and acquired compound  
81 (17 mg, 0.029 mmol, yield 31%).

## 化合物79

compound 79

FABMS m/z: 419 (M+H)<sup>+</sup>FABMS m/z: 419 (M+H) <sup>+</sup>

(s, 2H), 5.57 (s, 2H), 6.70 (d, J = 11 Hz, 1H),  
6.91-6.99 (m, 5H), 7.16 (d, J = 11 Hz, 1H),  
7.20-7.29 (m, 5H)

(s, 2H) 5.57 (s, 2H), 6.70 (d, J = 11 Hz, 1H), 6.91 - 6.99 (m,  
5H), 7.16 (d, J = 11 Hz, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 5H)

## 化合物81

compound 81

FABMS m/z: 464 (M+H)<sup>+</sup>FABMS m/z: 464 (M+H) <sup>+</sup>

5 (s, 4H), 6.42 (s, 2H), 6.90-6.97 (m, 6H),  
7.20-7.26 (m, 4H)

5 (s, 4H), 6.42 (s, 2H), 6.90 - 6.97 (m, 6H), 7.20 - 7.26 (m,  
4H)

[0162]

実施例 60: 化合物 80

実施例 50 で得られた 2,3-ビス(4-ベンジルオキシ  
フェニルオキシメチル)-5,8-ジメトキシキノキサ  
リン(21 mg, 0.034 mmol)をアセトニトリル (2.5  
ml)に溶解し、メタノール(0.7 ml)及び硝酸ニアン  
モニウムセリウム(IV)(46 mg, 0.084 mmol)を加  
え室温で 3.5 時間攪拌した。

通常の後処理後化合物 80(4.4mg, 収率 21%)を  
得た。

FABMS m/z: 631 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.41 (s,  
6H), 4.99 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 5.50  
(s, 2H), 6.70 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.80-6.90 (m,  
8H), 7.15 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.25-7.42 (m,  
10H)

[0163]

試験例 1: ヒト肺癌 A549 細胞に対する増殖抑  
制試験

96 穴マイクロプレート(ヌンク #167008)中に 1 ウ  
ェルあたり 1000 個のヒト肺癌 A549 細胞をまき  
こみ、5%炭酸ガスインキュベーター内で 37deg  
C、24 時間、牛胎児血清(FCS) 10%を含む

[0162]

Working Example 60: compound 80

2 and 3 -bis where it acquires with Working Example 50 (4  
-benzyloxy phenyl oxy methyl) - 5 and 8 -dimethoxy  
quinoxaline it melted (21 mg, 0.034 mmol) in acetonitrile (2.5  
ml), 3.5 hours it agitated with room temperature methanol  
(0.7 ml) and including diammonium cerium nitrate (IV) (46  
mg, 0.084 mmol).

compound 80 (4.4 mg, yield 21%) after conventional  
post-treatment was acquired.

FABMS m/z: 631 (M+H) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CD Cl<sub>3</sub>); de ppm: 3.41 (s, 6H),  
4.99 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.70  
(d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.80 - 6.90 (m, 8H), 7.15 (d, J = 10.6  
Hz, 1H), 7.25 - 7.42 (m, 10H)

[0163]

For Test Example 1: human lung cancer A549 cell growth  
inhibition test

96 -hole microplate in (jp10 ンク # 167008) per 1 well 1000  
human lung cancer A549 cell inside spread included and 5%  
carbon dioxide gas incubator 37 deg C, 24 hours, fetal calf  
serum (FCS) preculture was done with RPMI1640 culture

RPMI 1640 培地で前培養を行った。

その後、10 mM に調製した各試験化合物の DMSO 溶液を培養用の培地で段階的に希釈し、それぞれ各ウェルに 50  $\mu$ l ずつ添加した。

37deg C でさらに 72 時間培養し、培養が終了する 5 時間前に終濃度が 1 mg/ml となるように培養培地中に溶解した 3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide(シグマ)、以後 MTT と略す]をウェルあたり 50  $\mu$ l ずつ分注した。

培養終了後 DMSO をウェルあたり 150  $\mu$ l ずつ分注し、プレートミキサーを用いて激しく攪拌して MTT-ホルマザンの結晶を完全に溶解させ、マイクロプレートリーダー MTP-32(コロナ電機)で 550 nm の吸光度を測定した。

細胞増殖抑制活性は 50% 増殖阻止濃度(IC<sub>50</sub>)で示した。

結果を第 3 表に示す。

【0164】

【表 7】

第 3 表 A549細胞増殖抑制活性

化合物番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
6	28
22	2.4
46	29
47	13
49	29
51	32
65	13
70	6.3
75	26

【0165】

【発明の効果】

本発明の化合物は腫瘍細胞に対する増殖抑制活性を有し、抗腫瘍剤などの医薬の有効成分として有用である。

medium which includes 10%.

After that, with culture medium for culture it diluted DMSO solution of each test compound which is manufactured in 10 mM in stepwise, added 50;mu l at a time to respective each well.

Furthermore 72 hours it cultured with 37 deg C, in order for final concentration to become 1 mg/ml 5 hours ago where culture ends, 3 it melts in the culture medium - (4 and 5 -dimethyl thiazole -2- yl ) - 2 and 5 -biphenyl tetrazolium bromide per well aliquot 50;mu l at a time it did "3 - (4 and 5 -dimethylthiazol-2- yl ) - 2 and 5 -diphenyltetrazolium bromide (Sigma ), from now on MTT you abbreviate".

After culture ending per well aliquot 150;mu l at a time it did DMSO , agitating extremely making use of plate mixer, melting the crystal of MTT-formazan completely, it measured absorbance of 550 nm with microplate reader MT P-32 (corona electric equipment ).

It showed cell proliferation inhibition activity with 50% multiplication inhibitory concentration (IC<sub>50</sub> ).

Result is shown in Table 3.

【0164】

[Table 7]

【0165】

[Effects of the Invention]

compound of this invention has growth inhibition activity for tumor cell, it is useful as active ingredient of antitumor drug or other pharmaceutical.

**This Page Blank (uspto)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**



**This Page Blank (uspto)**